

Zusammenhang von Hirnmorphologie und biologischem Verwandtschaftsgrad bei jugendlichen Schizophrenen

**Eine hirnvolumetrische Studie an Amygdala, Hippocampus und
Thalamus bei jugendlichen Schizophrenen, Verwandten ersten
Grades von Schizophrenen und Kontrollen unter Einbeziehung
klinischer Aspekte**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-
Universität Jena

von

Kariem Dajani

geboren am 14. Juli 1977 in Bonn

Gutachter

1.

2.

3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Abkürzungen

AHK =	Amygdala-Hippocampus-Komplex
AHK-Vol. % =	Amygdala-Hippocampus-Komplex-Volumen gemessen in Prozent vom Gesamthirnvolumen
F/M =	Verhältnis Anzahl Frauen zu Männer
Kont =	Kontrollen
li =	links
MR=	Magnetresonanz
MRT=	Magnetresonanztomographie
Pat =	Patientengruppe
re =	rechts
SANS =	Scale for the Assessment of negative Symptoms
SAPS =	Scale for the Assessment of positive Symptoms
Sig =	Signifikanz
SPQ =	Schizotypal Personality Questionnaire
THL =	Thalamus
THL-Vol. % =	Thalamus-Volumen gemessen in Prozent vom Gesamthirnvolumen
Vw=	biologisch Verwandte ersten Grades von Schizophrenen
Vol =	Volumen

Inhalt

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	
2.1. Schizophrene Psychosen.....	3
2.1.1. Epidemiologie.....	3
2.1.2. Verlauf und Prognose.....	4
2.2. Ätiologie und Pathogenese	
2.2.1. Historische Entwicklung.....	5
2.2.2. Aktuelle Krankheitsmodelle.....	6
2.2.3. Genetische Aspekte.....	8
2.2.4. Untersuchungen der Gehirnmorphologie mittels MR- Technik.....	10
2.2.5 Die Gehirnmorphologie erstgradig Verwandter von Schizophrenen.....	11
2.3. Strukturen des limbischen Systems und ihre Bedeutung in der Schizophrenieforschung	
2.3.1. Neuroanatomie.....	12
2.3.2. Limbisches System und Pathophysiologie.....	13
2.3.3. Symptomatik von Läsionen im limbischen System.....	13
2.3.4. Neuropathologische Veränderungen.....	14
2.3.5. MRT-Untersuchungen.....	14
2.4. Thalamus und Schizophrenie	
2.4.1. Neuroanatomie.....	19
2.4.2. Thalamus und Pathophysiologie.....	19
2.4.3. Neuropathologische Veränderungen.....	21
2.4.4. MRT-Untersuchungen.....	22
2.4.5. PET-Untersuchungen.....	23
3. Zielstellung der Arbeit	23
4. Material und Methoden	
4.1. Gesamtstichprobe.....	25
4.2. Psychopathologie	
4.2.1. SANS.....	26
4.2.2. SAPS.....	26
4.2.3. SPQ.....	27
4.3. MRT und technische Daten.....	27
4.4. Volumetrie.....	27
4.5. Neuroanatomische Messvorschrift.....	28
4.5.1. Amygdala/ vorderer Hippocampuskopf.....	28
4.5.2. hinterer Hippocampus.....	28
4.5.3. Thalamus.....	29
4.5.4. Gesamthirnvolumen.....	29
4.6. Statistik.....	33
5. Ergebnisse	
5.1. Beschreibung der Stichprobe.....	34
5.2. Interraterrealibilität.....	35
5.3. Vergleich der volumetrischen Befunde von Schizophrenen und Kontrollen.....	36

5.4. Vergleich der volumetrischen Befunde von Verwandten und Kontrollen.....	36
5.5. Vergleich der volumetrischen Befunde von Verwandten und Schizophrenen.....	37
5.6. Volumetrie und Psychopathologie.....	44
5.7. Einfluß der Erkrankungsdauer auf das Hirnvolumen.....	44
5.8. Geschlecht und Hirnvolumen.....	45
6.Diskussion	
6.1. Volumetrischer Vergleich von Schizophrenen und Kontrollen.....	47
6.2. Volumetrischer Vergleich zwischen Verwandten und Kontrollen.....	51
6.3. Volumetrischer Vergleich zwischen Schizophrenen und Verwandten.....	54
6.4. Korrelation von Psychopathologie und regionalem Hirnvolumen.....	56
6.5. Erkrankungsdauer und Hirnvolumen.....	58
6.6. Einfluß des Geschlechts auf das regionale Gehirnvolumen.....	59
6.7. Methodische Aspekte.....	60
7. Schlussfolgerung	63
8. Literaturverzeichnis	65
9.Anhang	85

1. Zusammenfassung

Aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien ergeben sich deutliche Hinweise darauf, daß genetische Faktoren für das Erkrankungsrisiko schizophrener Psychosen eine große Bedeutung haben. Auch wenn der Vererbungsmodus bis heute nicht bekannt ist, sprechen zahlreiche Befunde dafür, daß eine genetische Disposition in Interaktion mit Umweltfaktoren Störungen der Gehirnreifung induzieren, die für die Krankheitsentstehung verantwortlich sind.

Die in zahlreichen MRT-Studien dokumentierten Veränderungen der Gehirnmorphologie schizophrener Patienten stellen einen möglichen weiteren wichtigen Baustein in der Pathologie der Schizophrenie dar. Untersuchungen an jugendlichen Schizophrenen sind selten, können aber bestätigen, daß auch diese Patienten zum Teil ähnliche Veränderungen der Gehirnmorphe aufweisen. Wodurch diese Veränderungen hervorgerufen werden, bleibt weiter unklar.

Weiterhin konnte in einigen wenigen hirnvolumetrischen Studien an biologisch Verwandten schizophrener Patienten gezeigt werden, das diese ebenfalls Veränderungen in der Gehirnstruktur besitzen.

In der vorliegenden Arbeit soll daher folgende Hypothese geprüft werden:

Hirnstrukturelle Veränderungen bei schizophrenen Patienten sind genetisch bedingt und lassen sich daher auch bei ihren biologischen Verwandten nachweisen.

Hierzu wurden die Volumina des Hippocampus-Amygdala-Komplex und des Thalamus von 25 jugendlichen Verwandten ersten Grades von Schizophrenen, 12 jugendlichen Schizophrenen und 26 gesunden Kontrollen, die sorgfältigst nach Alter, Geschlecht und Händigkeit parallelisiert wurden, verglichen. Weiterhin wurden in der Patientengruppe mögliche Einflüsse von Erkrankungsdauer, klinischer Symptomatik und Geschlechtzugehörigkeit auf das Gehirnvolumen geprüft .

Die Volumenbestimmungen erfolgten anhand von kontinuierlicher MR -Bildern mit einer Schichtdicke von 1mm , die mittels der Methode der manuellen Segmentierung unter der Verwendung der Software CURRY rechnergestützt vermessen wurden.

Folgende Ergebnisse konnten dabei festgestellt werden:

1. Verwandte von schizophrenen Patienten wiesen ein signifikant kleineres Volumen im linken Amygdala-Hippocampus-Komplex zu den Kontrollen auf
2. Schizophrene wiesen ein signifikant größeres Volumen im rechten und linken Thalamus im Vergleich zu Kontrollen und Verwandten auf

3. Schizophrene und Kontrollen unterschieden sich im Volumen des Amygdala-Hippocampus-Komplex nicht signifikant
4. Kein Einfluss von Erkrankungsdauer, klinischer Symptomatik oder Geschlecht war auf das Gehirnvolumen zu verzeichnen.

Bei der Diskussion der Ergebnisse wurde dies wie folgt interpretiert :

Volumenminderungen im linken Amygdala-Hippocampus-Komplex bei biologisch Verwandten sind Ausdruck ihrer erhöhten Vulnerabilität gegenüber schizophrenen Psychosen und unterliegen einer genetischen Beeinflussung. Von Volumenvergrößerungen im Thalamus wird selten berichtet, diese können aber durch Neuroleptika induziert sein, hierzu sind Beispiele in der Literatur beschrieben. Alle untersuchten Patienten standen unter einer neuroleptischen Medikation. Der fehlende signifikante Unterschied zwischen Schizophrenen und Kontrollen im Amygdala-Hippocampus-Komplex deutet auf eine initiale Aussparung temporo- limbischer Strukturen für Veränderungen bei jugendlichen Schizophrenen hin, wie sie im Einklang mit mehreren Studien in dieser Altersgruppe schon berichtet worden sind. Mögliche Störungen in der jugendlichen Gehirnentwicklung werden hierzu diskutiert. Dies wird durch die fehlende Korrelation von Erkrankungsdauer und Hirnvolumen in der Patientengruppe bestätigt. Bezüglich der fehlenden Korrelationen von Psychopathologie und Gehirnvolumen bzw. möglicher Geschlechtunterschiede im Gehirnvolumen ist zu sagen, daß die Einflüsse zu gering bzw. Volumenunterschiede zu klein waren, als daß jene in einem Stichprobenumfang dieser Größe statistisch nachweisbar gewesen wären. Dies deutet auch die aktuelle Studienlage an, die durch große Widersprüchlichkeit der Befunde gekennzeichnet ist. Schlussendlich ist zu folgern, dass bei jugendlichen und erwachsenen Patienten unterschiedliche Gehirnregionen von den Veränderungen betroffen sind, und das dies möglicherweise im Zusammenhang mit dem Beginn der abnormal verlaufenden Gehirnentwicklung der jungen Patienten steht. Weiterhin zeigt sich das Volumenminderungen im linken Amygdala-Hippocampus-Komplex einer genetischen Beeinflussung unterstehen und damit einen möglichen Risikofaktor für schizophrene Psychosen darstellen. Weiterer Forschungsbedarf über den untersuchten Zusammenhang mit größeren Stichprobenumfängen ist nötig, um dieses Ergebnis zu bestätigen.

2. Einleitung

2.1. Schizophrene Psychosen

Schizophrene Psychosen sind psychische Erkrankungen, die durch psychopathologisch beschreibbare Auffälligkeiten des Denkens, der Wahrnehmung und der Affektivität gekennzeichnet sind und in ihrer syndromatischen Erscheinungsform und ihrem Verlauf variieren können. Grundsätzlich können die schizophrenen Psychosen des Kindes- und Jugendalters nach den gleichen Kriterien definiert und beschrieben werden wie sie für Erwachsene gelten (Werry, 1992; Asarnow et al., 1994). Anhand des zeitlichen Verlaufstypus unterscheidet man die sehr früh auftretenden Schizophrenien, die vor dem 13. Lebensjahr beginnen (very early onset), von den frühen Schizophrenien, die ihren Anfang zwischen dem 13. und 18. Lebensjahr nehmen (early onset) (Werry et al., 1991). Darüber hinaus werden die Schizophrenien, die sich vor dem 21. Lebensjahr manifestieren, oft als adoleszente Psychosen bezeichnet. In Bezug auf Epidemiologie, Verlauf und Prognose gegenüber den adulten Form zeigen sich jedoch Unterschiede.

2.1.1. Epidemiologie

Schizophrene Psychosen weisen eine Lebenszeitprävalenz von etwa 1% in der Normalbevölkerung auf (Regier et al., 1993). Die jährliche Inzidenzrate wird mit 2/10000 Menschen in der Gesamtbevölkerung beziffert (Hafner und an der Heiden, 1997). In Deutschland sind ca. 800.000 Menschen davon betroffen. Durch die langen Behandlungszeiten bedingt gilt die Schizophrenie ökonomisch gesehen als die teuerste psychische Erkrankung (Clark und Lewis, 1998).

In einer vergleichenden 10 Länder Studie der WHO konnte gezeigt werden, daß die Prävalenz -und Inzidenzraten in verschiedenen Kulturräumen weltweit nahezu identisch sind (Jablensky, 1995). Männer erkranken im Vergleich zu Frauen signifikant früher. Die Häufigkeitsverteilung des Krankheitsbeginns zeigt ihren Gipfel für Männer bei 24 Jahren und für Frauen bei 27 Jahren (Clark und Lewis, 1998). Das größte Risiko für Männer an Schizophrenie zu erkranken, liegt statistisch zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr, für Frauen zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr. Nur 0,1%-1% aller schizophrenen Psychosen werden vor dem 10. Lebensjahr manifest (Remschmidt et al., 1994). Auch Burd und Kerbeshian kommen zu dem Ergebnis, daß weniger als 1 von 10000 Kindern eine schizophrene Psychose im Alter zwischen 2 und 12 Jahren entwickelt, wobei sie die Prävalenz auf 1,9/100000

schätzen (Burd und Kerbeshian, 1987). Danach steigt die Zahl der Erkrankungen bemerkenswert an, so dass der Anteil derer, die eine Schizophrenie bis zum 15. Lebensjahr entwickeln, 4% aller schizophrenen Patienten ausmacht (Remschmidt et al., 1994). Die Arbeitsgruppen um Beratis und Hafner berichten das 10-39% ihrer Patienten den Beginn ihrer Symptomatik vor dem 20. Lebensjahr aufwiesen (Beratis et al., 1994; Hafner et al., 1994). Im Gegensatz zu adulten Schizophrenien zeigt sich bei Erkrankungen in der Jugend und Adoleszenz ein nahezu gleiches Geschlechterverhältnis (Werry et al., 1994).

Auch die Mortalität von schizophren Erkrankten ist deutlich erhöht. Vor allem Unfälle und Suizide verkürzen die Lebenserwartung schizophrener Erkrankter im Vergleich zur Normalbevölkerung um 10 Jahre. Im Laufe ihres Lebens begehen 30% aller Schizophrenen einen Suizidversuch (Radomsky et al., 1999); ungefähr 10% der Erkrankten sterben durch Suizid (Caldwell und Gottesman, 1990).

2.1.2. Verlauf und Prognose

Die Verläufe schizophrener Psychosen sind ausgesprochen vielgestaltig. So kann der Krankheitsbeginn hochakut oder schleichend eintreten, wobei die einzelne Episode einige Wochen bis wenige Monate dauert. Die Krankheit kann mit einer Vollremission enden oder über viele Jahre chronifizieren, ebenso ist ein phasischer Verlauf von Krankheit und Remission möglich. Oft beobachtet man auch einen Verlauf in Schüben, d.h. es kommt nach mehreren Krankheitsmanifestationen zu einer zunehmenden chronischen Residualsymptomatik (Nasrallah, 1991).

Verglichen mit den Schizophrenien des Erwachsenenalters, ist die Prognose der kindlichen und jugendlichen Schizophrenien deutlich schlechter einzuschätzen. Langzeitstudien berichten von durchschnittlich 20% Vollremissionen bei Patienten, wohingegen 50% der Krankheitsverläufe eine chronische Störung mit Restsymptomatik aufweisen (Eggers, 1973; Eggers, 1978).

In Katamneseuntersuchungen konnten einige Faktoren gefunden werden, die Aussagen über die Langzeitprognose gestatten. Hierzu zählen die prämorbid soziale Anpassung (Bailer et al., 1996), das Erkrankungsalter (Eggers, 1973; Asarnow et al., 1994), die Dauer der unbehandelten Psychose (McGorry et al., 1995; Birchwood et al., 1997) und die Akuität des Erkrankungsbeginns (Wiersma et al., 1998).

2.2. Ätiologie und Pathogenese

2.2.1. Historische Entwicklung

Trotz einer über hundert jährigen Forschung bleibt die Ätiologie der Schizophrenie unklar. Emil Kraepelin und Eugen Bleuler, welche als erste die Krankheit durch ihre Termini Dementia praecox bzw. Schizophrenie beschrieben und syndromatisch abgrenzten, vertraten schon früh die Hypothese einer hirnorganischen Veränderung, die der schizophrenen Erkrankung ursächlich zu Grunde läge (Bleuler, 1911; Kraepelin, 1919). Erste neuropathologische Arbeiten zu diesem Thema stammen von Alois Alzheimer, der als wissenschaftlicher Mitarbeiter in einer der Laboratorien von Kraepelin an der Universität München arbeitete (Alzheimer, 1897). Seine beschriebenen histopathologischen Veränderungen im Neokortex schizophrener Patienten konnten zwar nie repliziert werden, zogen aber eine Vielzahl von weiteren Untersuchungen zu diesem Thema nach sich. Bis zum ersten neuropathologischen Kongress 1952 in Rom erschienen über 250 Arbeiten bezüglich hirnstruktureller Veränderungen schizophrener Patienten. Die Ergebnisse waren oft widersprüchlich und ließen sich selten reproduzieren, so dass die Meinungen und Theorien über die möglichen Ursachen der schizophrenen Erkrankung weit auseinander gingen. Die widersprüchlichen Ergebnisse, ja aber auch die Popularität der Psychoanalyse und die in den 60 iger Jahren des 20. Jahrhunderts einsetzende Anti-Psychiatrie-Bewegung minderten das wissenschaftliche Interesse an einer organisch orientierten Schizophrenieforschung. Diese beschäftigte sich zu weiten Teilen mit biochemischen, die Transmittersysteme betreffenden Fragestellungen. Das Interesse an der Hirnstruktur Schizophrener lebte erst wieder durch die Einführung der Computertomographie als bildgebendem Verfahren auf. Hiermit konnten 1976 Johnstone und Mitarbeiter eine Vergrößerung der Seitenventrikel bei schizophrenen Patienten darstellen (Johnstone et al., 1976). Interessanterweise bestätigten diese Untersuchung alte pneumoencephalographische Befunde, die Jacobi bereits 1927 erhoben hatte, welche jedoch durch den Zeitgeist bedingt in Vergessenheit geraten waren (Jacobi, 1927).

2.2.2. Aktuelle Krankheitsmodelle

Das bis heute am weitesten akzeptierte Krankheitsmodell der schizophrenen Erkrankung ist das Vulnerabilitäts-Stress Modell nach Zubin und Spring (Zubin, 1972; Zubin und Spring, 1977). Durch die Integration genetischer, peristatischer und psychologischer Faktoren gelingt es in diesem Konzept eine Vielzahl von Einzelbefunden zu einem sinnvollen Konstrukt zusammenzufassen. Veröffentlichungen und Weiterentwicklungen dieses Konzept zeugen von seiner bis heute geltenden Aktualität. (Ciompi, 1982; Ciompi, 1991; Pritchard, 1996; Cornblatt et al., 1999). Im Kern besagt das Modell, daß verschieden angeborene, wahrscheinlich polygene und peristatische Faktoren wie perinatale Insulte, Infektionen und Traumata, aber auch psychosoziale Faktoren wie pathologische intrafamiliäre Kommunikationsmuster oder Störungen der Selbstentwicklung strukturelle und biochemische Veränderungen im Gehirn induzieren. Diese Veränderungen können schon lange vor Krankheitsausbruch bestehen, ohne daß der Betroffene in irgend einer Weise auffällig für seine Umwelt wäre; je nach Zusammensetzung und Intensität der einzelnen Faktoren bedingen sie jedoch seine individuelle Vulnerabilität für eine mögliche schizophrene Erkrankung. Diese Vulnerabilität bewirkt im Heranwachsenden eine besondere Erlebnisverarbeitung, die unter Einwirkung psycho-sozialer Stressoren die in bestimmten Life Events, Entwicklungsaufgaben oder sozialer Anforderungen bestehen und bei gering ausgeprägten protektiven Faktoren zum Zusammenbruch jeglicher Kompensationsmechanismen führen und schließlich in der Ausbildung einer schizophrenen Symptomatik münden.

Die neurowissenschaftlichen Vorstellungen wie es zur Ausbildung jener Vulnerabilität kommen kann, sind bis heute nicht einheitlich. Eine Vielzahl von Befunden deuten daraufhin, daß die Gehirnentwicklung schizophrener Patienten gestört abläuft. Wann und wie diese Störung wirkt, ist nicht bekannt. Zahlreiche Befunde histopathologischer Arbeiten sprechen für eine fixe Läsion des Gehirns im Zeitraum des zweiten Schwangerschaftstrimenion (Kovelman und Scheibel, 1984; Jakob und Beckmann, 1986; Arnold et al., 1991; Akbarian et al., 1993). Was diese fixe Läsion darstellt darüber kann nur spekuliert werden, jedoch wird hier ein peri- oder pränataler Insult postuliert, der in Interaktion mit den Gehirnreifungsprozessen während Kindheit und Adoleszenz, zur Entwicklung der schizophrenen Symptomatik führt (Murray und Lewis, 1987; Weinberger, 1987). Unterstützt wird diese Annahme durch verschiedene Risikofaktoren, die in epidemiologischen Studien verstärkt mit

der schizophrenen Erkrankung assoziiert sind und potentiell prä- oder perinatal auf das Individuum einwirken können. Zu diesen zählen vor allem maternale Virusinfekte (Mednick et al., 1988; Cooper, 1992; Sham et al., 1992) und Schwangerschaftskomplikationen, wie Präeklampsie (Kendell et al., 1996), niedriges Geburtsgewicht (Torrey, 1977; Jones et al., 1998), Rhesusfaktorinkompatibilität (Hollister et al., 1996) und Schwangerschaftsblutungen (Hultman et al., 1997). Einen weiteren Anhalt dafür, dass die Gehirnreifung pathologisch bei schizophrenen Patienten verläuft, stellt die Tatsache dar, dass schizophrene Patienten schon vor Krankheitsausbruch vermehrt neurologische und entwicklungsbedingte Auffälligkeiten zeigen. So zeigen schizophrene Kinder vor Krankheitsausbruch eine erhöhte Inzidenz für neuromotorische Defizite, ein späteres Erreichen von sogenannten Entwicklungsmeilensteinen und neigen vermehrt zu Verhaltensauffälligkeiten (Jones et al., 1994; Walker et al., 1994). Darüber hinaus weisen diese verstärkt sogenannte „weiche“ neurologische Auffälligkeiten auf. Zu diesen zählen beispielsweise ein auffälliges Gangbild, Dysgraphaesthesien, Störungen der Propriozeption, Tics, Zuckungen und epileptische Anfälle (Foerster et al., 1991a, Foerster et al., 1991b).

Neben dieser Hypothese, die eine frühe statische Läsion postuliert, existiert auch die so genannte späte Störungshypothese. Hierin postuliert Feinberg, dass exzessive synaptische und dendritische Eliminations- und Wachstumsprozesse während der Pubertät bzw. Adoleszenz in einer gestörten Entwicklung neuronaler Netzwerke und damit in psychotischen Symptomen münden (Feinberg, 1982; Feinberg, 1997). Diese stattfindenden synaptischen Pruning- und Eliminationsprozesse, die in der frühen Kindheit beginnend sich bis in das frühe Erwachsenenalter ziehen können und einen wichtigen Prozess der physiologischen Gehirnreifung darstellen, unterliegen weitestgehend einer genetischen Steuerung und sind bei schizophrenen Patienten in ihrer Intensität gestört (Huttenlocher, 1979; Purves und Lichtman, 1980).

Einige Wissenschaftler vermuten als Ursache der Schizophrenie nicht eine Störung der Gehirnentwicklung, sondern postulieren einen neurodegenerativen Prozess im Gehirn als Ursache (Miller, 1989; DeLisi et al., 1997; Woods, 1998). Erkrankungsalter und klinisches Erscheinungsbild der schizophrenen Psychosen würden demnach zum einen durch die Interaktion der betroffenen Zellen mit den physiologischen Wachstums und Reifungsprozessen und zum anderen durch die individuellen Kompensationsmechanismen bestimmt werden (Lieberman et al.,

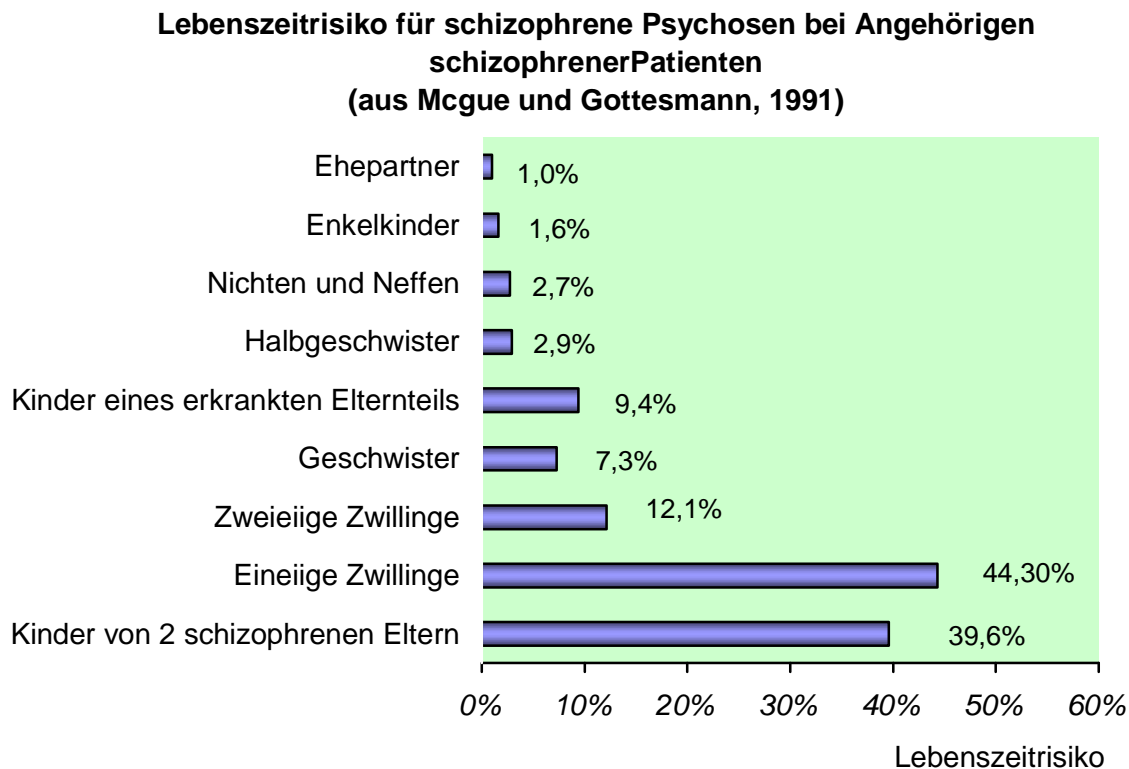
2001a). Die Annahme einer Neurodegeneration liegt vor allem in dem klinischen Verlauf mancher Patienten begründet, der mit zunehmenden Persönlichkeitsveränderungen, Verwahrlosung und Therapieresistenz einhergeht (McGlashan, 1988; Chatterjee, 2000; Lieberman et al., 2001b,) und dadurch progredient zu erscheinen vermag, wie auch in hirnstrukturellen Veränderungen, die im Krankheitsverlauf in ihrem Ausmaß zum Teil auch fortschreitend zu sein scheinen (Nair et al., 1997; Rapoport et al., 1997; Davis et al., 1998; Jacobsen et al., 1998; Lieberman et al., 2001a). Die Progredienz während des Krankheitsverlaufs stellt ein typisches Merkmal neurodegenerativer Erkrankungen dar, wenn auch das wichtigste Element, das eines histopathologischen Korrelats oder einer reaktiven Astroglie, bis heute nicht nachgewiesen werden konnte (Roberts et al., 1986; Falkai et al., 1988; Stevens et al., 1988; Benes, 1993).

2.2.3. Genetische Aspekte

Die familiäre Häufung schizophrener Psychosen als Ausdruck ihrer Vererbung ist eindeutig belegt. Abbildung 2.1. stellt das steigende Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad graphisch dar. Beträgt in der Allgemeinbevölkerung das Risiko schizophren zu erkranken ungefähr 1%, so steigt es bei zunehmenden biologischen Verwandtschaftsgrad auf ca. 50% an (McGue und Gottesman, 1991). Untersuchungen an monozygoten Zwillingen legen jedoch die Vermutung nahe, daß neben einer genetischen Komponente auch Umweltfaktoren eine Rolle in der Pathophysiologie spielen müssen. Monozygote Zwillinge besitzen den identischen Genotyp, jedoch Konkordanzraten von ca 48%. Diese unvollständige Konkordanz bei Monozygoten ist ein deutlicher Hinweis auf umweltbedingte Faktoren (Kendler, 1989). Zwillingsstudien belegen weiterhin, daß phänotypisch gesunde schizophrenie-relevante Gene weitervererben können. Die Kinder monozygoter Zwillinge, die diskordant für Schizophrenie sind, teilen ähnlich hohe Erkrankungsrisiken, egal ob sie von dem erkrankten oder dem gesunden Zwilling abstammen (Gottesman und Bertelsen, 1989). Familiäre Umgebungsfaktoren die krankheitsbestimmend sein könnten, werden weitestgehend ausgeschlossen. So zeigt sich in Adoptionsstudien, daß Kinder schizophrener Eltern, die unmittelbar nach der Geburt von gesunden Eltern adoptiert wurden, mit der gleichen Wahrscheinlichkeit an Schizophrenie erkranken, wie die Nachkommen, die in ihren biologischen Familien belassen werden. Genauso zeigt die Schizophrenieprävalenz

von Kindern gesunder Eltern, die von schizophrenen Eltern adoptiert wurden, keine Erhöhung gegenüber der Normalbevölkerung (Kety et al., 1994; Kendler et al., 1997). Neben diesen Untersuchungen des Phänotyps wurden in den letzten Jahren auch eine Vielzahl von Studien mit molekulargenetischen Hintergrund veröffentlicht. Sichere Ergebnisse liegen bis heute nicht vor, jedoch zeigen Assoziationsstudien Marker auf den Chromosomen 6p, 8p, 10p, 13q, 15q und 22q (Rutter et al., 1999). Bezüglich des Vererbungsmodus wird daher ein multifaktorieller, polygener Erbgang vermutet. Hierbei entsteht die Schizophrenie als Resultat additiver Effekte multipler Gene und Umweltfaktoren, bei dem jeder Faktor für sich selbst das Erkrankungsrisiko nur gering erhöht, in der Summe, bei Erreichen eines kritischen Schwellenwertes, jedoch zum Krankheitsausbruch führt (Maier et al., 1999).

Abbildung 2.1.



2.2.4. Untersuchungen der Gehirnmorphologie mittels MR-Technologie

MRT-Messungen der letzten 15 Jahre lassen keinen Zweifel daran, daß verschiedene Gehirnstrukturen schizophrener Patienten morphologische Veränderungen aufweisen.

Die konsistentesten Befunde hierzu zeigen eine Vergrößerung der Seitenventrikel, sowie des dritten Ventrikels, eine Atrophie des Gyrus temporalis superior und Atrophien mediotemporaler Strukturen wie Hippocampus, Amygdala und des Gyrus parahippocampalis. Shenton und Mitarbeiter verglichen hierzu im Rahmen einer Metaanalyse 193 MRT-Studien, die in der Zeit von 1988 bis August 2000 die Gehirnmorphologie von erwachsenen Schizophrenen zum Thema hatten (Shenton et al., 2001).. Es zeigte sich, daß 80% der Studien eine Vergrößerung der Seitenventrikel, 73 % eine Vergrößerung des 3. Ventrikels feststellten. Eine Verringerung des Frontallappenvolumens konnten nur 59% der Untersuchungen zeigen. Die Ergebnisse bezüglich des Gyrus temporalis superior konnten von allen Studien zu 100%, repliziert werden. Die Verkleinerung mediotemporaler Strukturen wie Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis zeigten 74% der untersuchten Studien. Ebenfalls zeigte sich für subcortikale Strukturen eine zum Teil hohe Replizierbarkeit der Befunde, zum Beispiel fanden sich bei 92% der Studien Veränderungen des Septum pellucidums, 68% stellten Anomalien der Basalganglien fest und 42% der untersuchten Studien berichteten von Anomalien der Thalami. Wie groß die Volumenminderungen im Durchschnitt bei Erkrankten ist zeigt die Metaanalyse von Wrigt und Kollegen (Wright et al., 2000). Diese verglichen 58 hirnvolumetrische MRT Studien mit insgesamt 1588 Patienten. Das Gesamthirnvolumen der schizophren Erkrankten war im Durchschnitt um 2% kleiner als das der Kontrollgruppen. Die Seitenventrikel waren demgegenüber um 26% vergrößert. Der Gyrus temporalis superior zeigte sich durchschnittlich um 3% verkleinert, wobei die mediotemporalen Strukturen Amygdala und Hippocampus/Amygdala Komplex eine 6%ige bzw 5%ige Verkleinerung und der Thalamus um 4% ige Minderung gegenüber der Kontrollgruppe aufwiesen.

MR-volumetrische Studie mit schizophren erkrankten Kindern und Jugendlichen sind selten, können aber von ähnlichen Ergebnissen berichten.

Die bis heute größte Untersuchung zur Darstellung der Hirnmorphologie juveniler Schizophrener ist die Studie des National Institutes of Mental Health (Jacobsen und Rapoport, 1998). Hierbei wurden die Gehirnvolumina von 28 jugendlichen

Schizophrenie- Patienten mit 56 Kontrollpersonen verglichen. Schizophren Erkrankte wiesen durchschnittlich um 9,7% kleinere Gehirne auf, als die Kontrollgruppe. Wie auch bei adulten Schizophrenen beobachtet, fand sich eine Vergrößerung der Seitenventrikel . Ebenfalls vergrößert war das Corpus callosum. Im Bereich des Temporallappens zeigten sich keine Volumendifferenzen zwischen den Gruppen, wohl aber in den subcorticalen Strukturen; hier war der Thalamus bei schizophren erkrankten Kindern beidseits verkleinert .

Diese Befunde bestätigten ältere Untersuchungen von Frazier und Mitarbeitern, welche 21 schizophren erkrankte Jugendliche mit 33 Kontrollpersonen verglichen (Frazier et al., 1996). Hierbei zeigte sich eine 9,2 %ige Verkleinerung des Gesamthirnvolumens bei Erkrankten. Die Thalami waren im Vergleich zu den Kontrollen durchschnittlich um 17,2% kleiner. Eine Vergrößerung der Basalganglien wie Nucleus caudatus, Putamen und Globus Pallidum war ebenso zu verzeichnen. Die Arbeitsgruppe um Jacobsen untersuchte an dieser Stichprobe den Temporallappen; ihre Ergebnisse eines in toto vergrößerten Temporallappens und Gyrus temporalis superior konnten bis heute nicht repliziert werden. Bezüglich der untersuchten Strukturen Amygdala und Hippocampus konnten keine Volumenänderungen verzeichnet werden (Jacobsen et al., 1996).

Weitere Hinweise das Temporallappenstrukturen bei schizophren Erkrankten Kindern möglicherweise initial keine Volumenminderungen zeigen bietet die Studie von Levitt, hierin zeigten 13 jugendliche Schizophrene mit Durchschnittsalter von 14,2 Jahren außer einer linksseitigen Amygdala Vergrößerung keine Unterschiede im Temporallappen zu den Kontrollen (Levitt et al., 2001).

2.2.5. Die Gehirnmorphologie erstgradig Verwandter von Schizophrenen

Durch was die oben beschriebenen Gehirnveränderungen bedingt sind, darüber herrscht weiterhin Unkenntnis. Im Rahmen eines Hirnentwicklungsmodells erscheinen genetische Einflüsse und Umweltfaktoren als mögliche Ursachen in Betracht zu kommen. Um die Möglichkeit einer genetischen Induktion dieser Veränderungen zu untersuchen, wurden hirnvolumetrische MR-Studien mit biologische Verwandten von Schizophrenen angefertigt, da man aufgrund ihres erheblich höheren Erkrankungsrisiko gegenüber der Normalbevölkerung annimmt das diese eine zum Teil erhöhte Belastung durch schizophrenierelevante Gene erfahren. Mehrere Studien konnten zeigen das die Gehirnveränderungen von

schizophrenen Patienten zum Teil auch bei ihren nicht erkrankten Verwandten zu finden sind und damit auch Ausdruck ihrer genetisch bedingten Vulnerabilität sein könnten.

So untersuchten Sharma und Mitarbeiter 57 gesunde Elternteile oder Geschwister von Patienten mittels MR, und fanden eine Erweiterung des linken Seitenventrikels bei den Risikoprobanden im Vergleich zu Kontrollen (Sharma et al., 1998).

Des weiteren berichten Cannon und Kollegen bei ihrer Untersuchung an 60 nichterkrankten Geschwistern von Patienten im Vergleich zu Kontrollen von einer verminderten subcorticalen grauen Substanz (Cannon et al., 2002) .

Volumenminderungen des Hippocampus-Amygdala -Komplex und Thalamus bei biologischen Verwandten sind ebenfalls beschrieben worden (Lawrie et al., 1999 Seidman et al., 2002).

Eine interessante Volumenverteilung ergab die Untersuchung von Staal und Mitarbeitern im Bereich der Thalami an 32 gleichgeschlechtliche Geschwisterpaaren discordant für Schizophrenie und 32 gesunden Kontrollgeschwisterpaaren (Staal et al., 1998). Die Patienten zeigten kleinere Thalamivolumina als deren Geschwister und diese wiederum kleinere Volumina als die gesunden Kontrollen.

2.3. Strukturen des limbischen Systems und ihre Bedeutung in der Schizophrenieforschung

2.3.1. Neuroanatomie

Als limbisches System werden verschieden zentralnervöse Strukturen des Groß- und Zwischenhirns bezeichnet, die weniger topographisch als vielmehr funktionell eine Einheit bilden. Zu diesen Strukturen zählen der Hippocampus, der Gyrus cinguli und parahippocampalis und das Corpus amygdaloideum und mammilare (Nieuwenhuis, 1991).

Vor allem dem Hippocampus und dem Corpus amygdaloideum kommen in der Schizophrenieforschung eine besondere Beachtung zu, da in diesen Strukturen ein groß Teil der sensorischer Informationen die, nachdem sie die primären und sekundären Assoziationskortex des Frontallappens durchlaufen haben, hier konvergieren und einer weiteren Verarbeitung zugeführt werden (Braak et al., 1996). Aufgrund seiner bidirektionalen Verbindung in den Frontalkortex werden dem Hippocampus neben der Filterung und Verarbeitung sensorischer Informationen

(Mesulam, 1986), eine große Bedeutung bei Kontextanalysen (Millner, 1992) bzw. Lern- und Gedächtnisleistungen zugeschrieben (Frith et al., 1998; Gabrieli et al., 1998)

Vor allem der Mandelkern unterhält darüber hinaus zahlreiche Faserverbindungen in phylogenetische alte Gehirnstrukturen wie Septum, Hypothalamus und Pons. Diesen Gehirnregionen werden wesentlich für die Generierung von Emotionen und Trieben verantwortlich gemacht (Ledoux, 1992; Davis, 1997).

2.3.2. Limbisches System und Pathophysiologie

Auf diesem Wissen aufbauend versuchen zahlreiche Neurowissenschaftler einen Teil der Psychopathologie schizophrener Patienten auf eine Störung im limbischen System zurückzuführen (Stevens, 1973; Torrey und Peterson, 1974; Feer, 1994; Bogerts, 1997). Sie postulieren, dass eine Unterbrechung der bidirektionalen Verbindungen von sensorischen Assoziationkortex des Frontallappens und dem Hippocampus mit Störungen höherer integrativer und assoziativer Hirnfunktionen einhergehen, die zu einer fehlerhaften Interpretation externer Stimuli führt (Hemsley, 1987). Da nach heutigem Wissen keine Faserverbindungen zwischen Neocortex und Hypothalamus existieren (Palkovits und Zaborsky, 1979; Swanson, 1983), würden darüber hinaus eine gestörte Funktion der Strukturen des limbischen Systems in einer fehlerhaften Integration und Koordination höherer kognitiver Prozesse mit denen im Hypothalamus entstehenden Emotionen resultieren. Diese Dissoziation kognitiver Prozesse und Emotionen stellt nach Ansicht der Autoren ein wesentliches Merkmal der Symptome schizophrener Patienten dar (Bogerts, 1997).

Es gibt verschiedene Argumente die eine Theorie einer limbischen Dysfunktion bei Schizophrenen untermauern.

2.3.3. Symptomatik von Läsionen im limbischen System

Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß Patienten, die organische Läsionen im limbischen System oder paralimbischen Arealen aufweisen, vermehrt unter psychotischen Symptomen wie Angst, Unruhe, Aggression und Übererregbarkeit für externe Reize leiden. Sogar Halluzinationen sind beschrieben, die fälschlicherweise als Symptom einer Schizophrenie diagnostiziert werden können. Ursachen solcher Läsionen sind oft Virusencephalitiden mit erhöhter Temporallappenaffinität (Greenwood et al., 1983), Hirntumore, Hirninfarkte und Traumata (Mulder, 1952;

Mesulam, 1986). Dies ist vor allem auch bei Patienten mit einer linksseitigen Temporallappenepilepsie beobachtet worden (Roberts et al., 1990).

2.3.4. Neuropathologische Befunde

Aus histopathologischen Untersuchungen gehen auch deutliche Hinweise hervor das Strukturen im limbischen System bei schizophrenen Patienten verändert sind. Der Hippocampus gilt hier als einer der am meisten untersuchten Hirnstrukturen bei Schizophrenen. Bei der Untersuchung der Neurone des limbischen Systems treten folgende Befunde zu Tage:

1. Eine Heterotopie und abnormale Anordnung der prä-alpha- Zellen in Lamina 2 und 3 des entorhinalen Cortex (Jakob und Beckmann, 1986; Arnold et al., 1991; Arnold et al., 1997; Falkai et al., 2000)
2. Eine Desorientierung und vermehrte Variabilität der Neuronenausrichtung hippocampaler Pyramidenzellen im Übergang von Feld CA1 und CA2 sowie im Subiculum. (Kovelman und Scheibel, 1984; Altshuler et al., 1987; Conrad et al., 1991)
3. Eine vermindert Größe der hippocampalen Neurone, die maßgeblich von der axonalen und dendritischen Aktivität abhängt, wurde von 3 Autoren gefunden (Benes et al., 1991; Arnold et al., 1995; Zaidel et al., 1997a; Zaidel et al., 1997b)
4. Veränderungen der Neuronendichte im Hippocampus (Jeste und Lohr, 1989, Zaidel et al., 1997a)
5. Störungen im Bereich der Synapsen des Hippocampus, die sich in der verminderten Expression von Genabschnitten zeigt, die für präsynaptische Proteine codieren wie Synaptophysin, SNAP-25, Synapsin ,sowie Complexin 1 und 2 (Browning et, al., 1993; Eastwood und Harrison, 1995; Eastwood und Harrison, 1998; Young et al., 1998; Davidsson et al., 1999; Eastwood und Harrison, 1999; Fatemi et al., 2001)

2.3.5. MRT-Untersuchungen

Wie oben beschrieben haben MRT gestützte hirnvolumetrische Untersuchungen eindrucksvoll bewiesen, daß die Gehirnmorphologie schizophrener Patienten verändert ist.

Der Hippocampus und die Amygdala stellen auch hier eine oft untersuchte Gehirnstruktur dar. Tabelle 1.1 listet 41 Studien auf, die im Zeitraum von 1993 bis 2003 mittels MR-Technologie die Gehirne erwachsener Schizophrener auf Volumenveränderungen untersucht haben. Obwohl Verminderungen des Hippocampusvolumen in der Literatur zu häufig replizierten Befunden zählen, fanden immerhin 15 Studien in diesem Zeitraum keine Unterschiede zwischen Erkrankten und Kontrollen.

Studien an jugendlichen Schizophrenen kommen hier zu heterogenen Ergebnissen. Beispielsweise konnten James und Mitarbeiter mit ihrem Vergleich der limbischen Strukturen von 16 schizophrenen Jugendlichen im Durchschnittsalter von 16,6 mit 16 gesunden Kontrollen signifikante Volumendifferenzen zwischen den Gruppen dokumentieren (James et al., 2002). Diese Ergebnisse konnten von anderen Arbeitsgruppen partiell repliziert werden (Jacobsen et al., 1998; Giedd et al., 1999). Zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen die Studie um Levitt und Mitarbeitern (Levitt et al., 2001). In ihrer Untersuchung an 13 schizophrenen Jugendlichen im Durchschnittsalter von 13,4 Jahren zeigte sich ein vergrößertes Amygdala-Hippocampus-Volumen im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Zwei Studie konnten hingegen keine volumetrischen Unterschiede finden (Jacobsen et al., 1996; Matsumoto et al., 2001).

Andere Studien versuchen den Zusammenhang von genetischer Übertragung und volumetrischen Veränderungen zu untersuchen. Hierzu finden hirn-volumetrische Messungen an Risikoprobanden wie Geschwistern oder Eltern von schizophren Erkrankten statt. Einige Studien konnten hier zeigen, daß die Veränderungen der Strukturen des limbischen Systems schizophrener Patienten auch bei ihren Verwandten prominent sind. So verglich Seidman die Volumina der Hippocampi von schizophrenen Patienten mit denen von gesunden Verwandten und Kontrollpersonen ohne Schizophrenie in der Familienanamnese (Seidman et al., 1997). Hierbei zeigte sich, daß das Hippocampusvolumen der gesunden Verwandten verkleinert war sich jedoch von ihren Erkrankten Angehörigen nicht unterschied. Dies galt vor allem für Verwandte die mehr als einen Erkrankten in der Familie besaßen. Ebenso untersuchte van Erp 60 schizophrene Patienten und deren 58 Geschwister, sowie 53 gesunde Kontrollen mittels MRT auf eine mögliche volumetrische Deviation im Bereich des Hippocampus (Van Erp et al., 2002). Sie fanden eine stufenförmige Verteilung der Volumina, bei denen die

Erkrankten kleinere Hippocampi, als ihre Geschwister hatten und diese wiederum kleinere Hippocampi als die gesunden Kontrollen. Diese Ergebnisse wurden von den Autoren dahingehend interpretiert das ein vermindertes Hippocampusvolumen ein möglicher Marker für eine bestehende Vulnerabilität der schizophrenen Erkrankung darstellt.

Tabelle 1.1.: MRT- basierte hirnvolumetrische Studien bei erwachsenen Schizophrenen und Kontrollen im Zeitraum von 1993-2003

Autor/Jahr	Anzahl Patienten/Kontrollen	Ergebnisse
Bogerts et al., 1993	24/35	Posteriorer Amygdala/Hippocampus-Komplex li um 20%,re 15% vermindert
Buchanan et al., 1993	41/30	Amygdala/Hippocampus-komplex vermindert
Colombo et al., 1993	18/18	Keine Volumendifferenzen im Hippocampus
Harvey et al., 1993	48/34	Keine Unterschiede im Amygdala/Hippocampus Volumen
Kawasaki et al., 1993	20/10	Gyrus parahippocampali vermindert; keine Unterschiede im Amygdala/Hippocampus Volumen
Egan et al., 1994	16/16	Amygdala/Hippocampus-Komplex vermindert, vor allem linksseitig
Marsh et al., 1994	33/41	Bilaterale Verminderung des Volumens von amygdala und Hippocampus
Rossi et al., 1994	19/14	Linksseitig betonte Volumenminderung des Amygdala/Hippocampus-Komplex
Zipursky et al., 1994	22/20	Keine Unterschiede im Hippocampusvolumen
Corey-Bloom et al. 1995	30/28	Keine Volumendifferenzen im Amygdala/Hippocampus-Komplex
Flaum et al., 1995b	102/87	Hippocampusvolumen verkleinert
Becker et al., 1996	20/20	Hippocampusvolumen verkleinert

Tabelle 1.1. Fortsetzung

Autor/Jahr	Anzahl Patienten/Kontrollen	Ergebnisse
Barta et al., 1997	11/18	Linke Amygdala verkleinert
Marsh et al., 1997	56/52	Keine Unterschied im Hippocampus - volumen
Ohnuma et al., 1997	10/10	Volumenminderug im linken Hippocampus und Gyrus parahippo-campalis
Pearlson et al., 1997	46/60	Volumenminderung der Amygdala rechts
Woodruff et al., 1997	42/43	Hippocampusvolumen links vermindert
Altshuler et al., 1998	14/18	Hippocampusvolumen vermindert
Hirayasu et al., 1998	17/18	Linksseitige Volumenminderug des posterioren Amygdala/Hippocampus-Komplex
Witworth et al., 1998	30/32	Volumenminderug des posterioren Amygdala/Hippocampus-Komplex
Bryant et al., 1999	59/37	Amygdala/Hippocampus-Komplex verkleinert
Deicken et al., 1999	23/18	Keine Unterschiede im Hippocampusvolumen
Havermans et al., 1999	30/17	Keine Unterschiede im Amygdala/Hippocampus-Komplex
Lawrie et al., 1999	20/30	Amygdala/Hippocampus-Komplex verkleinert
Marsh et al., 1999	100/52	Keine Unterschied im Hippocampus - volumen
Razi et al., 1999	40/31	Linksseitige Volumenminderug im Gyrus parahippocampalis
Stefanis et al., 1999	48/26	Hippocampusvolumen links vermindert
Velakoulis et al., 1999	78/140	Hippocampusvolumen links vermindert
Copolov et al., 2000	62/140	Hippocampusvolumen vermindert
Gur et al., 2000	100/110	Verminderung der grauen Substanz des Hippocampus; Amygdala bei Männern verkleinert

Tabelle 1.1. Fortsetzung

Autor/Jahr	Anzahl Patienten/Kontrollen	Ergebnisse
Niemann et al., 2000	20/20	Keine Unterschiede im Amygdala/Hippocampus Volumen
Rajarethinam et al., 2001	20/20	Keine Volumendifferenzen im Amygdala/Hippocampus-Komplex
Sanfilipo et al., 2000	53/29	Keine Volumendifferenzen im Hippocampus oder Gyrus parahippocampalis
Staal et al., 2000	16/32	Keine Volumendifferenzen bei Hippocampus Amygdala und Gyrus parahippocampalis
Velakoulis et al., 2001	45/39	Anteriorer Hippocampus beidseits verkleinert
Anderson et al., 2002	16/15	Beidseitige Reduktion der grauen Substanz im anterioren Amygdala-Hippocampus-Komplex
Cahn et al., 2002	20/20	Keine Volumenunterschiede zwischen den Gruppen im Hippocampus
Sanfilipo et al., 2002	62/27	Keine Volumendifferenzen im Hippocampus
Kasai et al., 2003	13/14	Keine Volumendifferenzen im Hippocampus
Pegues et al., 2003	27/24	Beidseit signifikante Volumenminderung im anterioren Hippocampus
Smith et al., 2003	33/19	Keine signifikanten Unterschiede im hippocampalen Volumen

2.4. Thalamus und Schizophrenie

2.4.1. Neuroanatomie

Der Thalamus stellt die größte und wahrscheinlich auch komplexeste Struktur des menschlichen Zwischenhirns dar. Dabei besteht der Thalamus aus folgenden Anteilen: dem spezifischen Thalamus, auch Palliothalamus genannten Anteil und dem unspezifischen oder auch als Truncothalamus bezeichneter Anteil. Die Kerne des spezifischen Thalamus zeichnen sich durch ihre spezifischen doppelläufigen Verbindungen mit dem Frontalkortex aus. Zu diesen Kerngruppen gehören die anteriore, die mediale, die ventrale, die posteriore, die dorsale Kerngruppe, sowie das Corpus geniculatum laterale et mediale (Jones, 1985). Hierbei ist jede Kerngruppe afferent und efferent mit einem bestimmten Bezirk, vor allem sensorischen und motorischen Arealen, im Frontalkortex verschaltet (Sherman und Guillery, 1996). Viele dieser Kerne stellen die Endigung der verschiedenen Sinnesbahnen dar, deren Impulse im Thalamus eine Integration und Selektion erfahren, bevor sie an den Frontalkortex weitergeleitet werden. Durch die Vielzahl von afferenten und efferenten Verbindungen mit dem Frontalkortex, ist der Thalamus an der Modulation dieser sensorischen und motorischen Impulse im höchsten Maße beteiligt (Ohye, 1990).

Die restlichen Kerne, vornehmlich die intralaminäre Kerngruppe, bildet den unspezifischen Thalamus. Neben einer Vielzahl von efferenten Verbindungen mit allen anderen Thalamuskernen, und damit indirekt auch mit dem Frontalkortex, erhalten diese Afferenzen aus den Basalganglien, dem Cerebellum und der Formatio reticularis (Jones, 1985). Diese Verbindungen scheinen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Grundaktivität des Frontalkortex und damit in Wachheits-, Aufmerksamkeits- und Bahnungsprozessen zu spielen (Portas et al., 1998).

2.4.2. Thalamus und Pathophysiologie

Welche Rolle der Thalamus bei der Entstehung von psychopathologischen Symptomen spielt, ist bis heute unklar. Aufgrund seiner vielfältigen Verschaltungen scheint er jedoch gerade zu prädisponiert zu sein, ein solch heterogenes Symptomenspektrum zu bilden wie es für die schizophrenen Psychosen typisch ist,

wenn es auch als ausgesprochen unwahrscheinlich gilt, daß eine einzelne Struktur für die Symptomentstehung alleine verantwortlich ist.

Ein neuropsychologisches Modell, was in der derzeitigen Literatur stark diskutiert wird und dem Thalamus eine zentrale Rolle in der Symptomentstehung beimisst, ist das Modell der so genannten "Kognitiven Dysmetrie" (Andreasen, 1997). In diesem Konzept wird als wesentliche Kernstörung eine abnormale Funktion des kortiko-thalamo-cerebellären Netzwerkes postuliert, die in einer Störung der zeitlichen Abfolge und Koordination mentaler Prozesse mündet. Die Autoren sehen hierbei, ganz analog zu motorischen Prozessen, neuronale Rückkopplungskreisläufe gestört, die normalerweise eine kontinuierliche, im nanosekunden Bereich arbeitende Modulation von motorischen oder eben hier kognitiven Prozessen durch den permanenten Abgleich affernter und efferenter Impulse zulässt und so eine flüssige Koordination mentaler Aktivität gewährleistet. Bei Störungen innerhalb dieses Netzwerkes kommt es zu einer fehlerhaften Koordination der kognitiven Prozesse, die als mögliche Konsequenz in einer fehlerhaften Verbindung von Wahrnehmung und Assoziation und zu einer Fehlinterpretation der Prozesse von Innenwelt und Außenwelt führt, die als Resultat als Wahn oder Halluzination imponieren.

Weitere Überlegungen zur pathophysiologischen Rolle des Thalamus stammen von Weinberger und Jones, welche die wichtigen Faserverbindungen des Thalamus in den Frontalcortex und temporo-limbischen Strukturen betonen, zwei Strukturen also denen eine bedeutsame Rolle in der ätiologischen Diskussion zukommt (Jones, 1997; Weinberger, 1997). Sie postulieren, daß die wesentliche symptomatologische Störung der Patienten in einer fehlerhaften Selektion und Interpretation von Sinnesreizen besteht, die zu einer fehlerhaften Kontextanalyse führen und so inadäquate kognitive und behaviorale Prozessen bedingt. Dies würde vor allem durch eine Störung der Bahnen zwischen Frontalcortex und Thalamus, hier insbesondere der mediodorsalen Nucleus hervorgerufen.

Im Vergleich zu Strukturen des limbischen Systems oder des Frontallappens hat der Thalamus bisher wenig wissenschaftliche Beachtung in der Schizophrenieforschung erfahren. Die wenigen durchgeführten Studien belegen jedoch, daß der Thalamus in Struktur und Funktion beeinträchtigt ist. Neben neuropathologischen Untersuchungen, und funktioneller Hirnbildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET) bilden auch hier hirnvolumetrische Befunde einen wesentlichen Beitrag bei der Untersuchung dieser wichtigen Gehirnstruktur.

2.4.3. Neuropathologische Veränderungen

Die bekanntesten Untersuchungen über neuropathologische Veränderungen im Thalamus Schizophrener stammen von Pakkenberg. Sie untersuchte vor allem die Neuronendichte und Neuronenanzahl im Nucleus mediodorsalis und konnte in beiden Fällen eine Verminderung feststellen (Pakkenberg, 1990; Pakkenberg, 1992). Vor allem die Neuronenanzahl war stark vermindert, zeigte sie doch im Vergleich zu Kontrollen eine bis zu 40%ige Reduktion. Dieser einzige von Pakkenberg untersuchte Kern stellt einer der wichtigsten Verbindungsstellen zum präfrontalen Kortex dar. Danos und Mitarbeiter untersuchten die Neuronendichte des anteroventralen Kernels und fanden auch hier eine Verminderung der Dichte um 35% (Danos et al., 1998). Ein weiterer pathologischer Befund, der womöglich als ein Hinweis auf Veränderungen im Bereich der Synapsen zu werten ist, stellt die Konzentrationsminderung des synaptischen Proteins rab3a im Thalamus von schizophrenen Patienten dar. (Blennow et al., 1996).

2.4.4. MRT-Untersuchungen

Hirnvolumetrische Studien kommen bei der Untersuchung thalamischer Strukturen zu keinem einheitlichen Ergebnis. Im Zeitraum von 1990 bis 1999 sind 11 Studien veröffentlicht worden, die den Thalamus bei schizophrenen Patienten mittels MR Technologie volumetrisch untersuchten. Von diesen 11 Studien konnten 4 signifikante Volumenminderungen bei Patienten feststellen (Flaum et al., 1995b; Frazier et al., 1996; Staal et al., 1998; Dasari et al., 1999). 7 Studien jedoch kamen zu dem Schluß, daß kein Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten besteht (Andreasen et al., 1990; Jernigan et al., 1991; Buchsbaum et al., 1996; Gur et al., 1998; Lawrie und Abukmeil, 1998; Arciniegas et al., 1999; Hazlett et al., 1999). Bei Kindern und Jugendlichen stellt sich die Befundlage homogener dar. So ergab die Messung von Frazier et al. an 21 Schizophrenen Jugendlichen mit einem Durchschnittsalter von 14,6 Jahren eine 17% ige Volumenminderung im Thalamus im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (Frazier et al., 1996). Dieses Ergebnis konnte in mehrer Studien repliziert werden (Rapoport et al., 1997; Hafner et al., 1998; Dasari et al., 1999).

Die Thalamusmorphologie ist auch von Verwandten schizophrener Patienten untersucht worden, um der Frage nachzugehen, ob das erhöhte Krankheitsrisiko von Verwandten auch ein morphologisches Substrat besitzt.

So untersuchten von Staal und Mitarbeiter an 32 gleichgeschlechtlichen Geschwisterpaaren discordant für Schizophrenie und 32 gesunden Kontrollgeschwisterpaaren die Volumina der Thalami. Ähnlich den Untersuchungen am Hippocampus, zeigten die Patienten kleinere Thalamivolumina als deren Geschwister und diese wiederum kleinere Volumina als die gesunden Kontrollen (Staal et al., 1998).

2.4.5. PET-Studien

Studien die mittels Positronenemissionstomographie (PET) die Gehirnfunktion von schizophrenen Patienten untersuchen, geben weitere Hinweise auf eine Störung der thalamischen Funktion. Grundlage der PET stellt der Zusammenhang von gesteigerter metabolischer Aktivität bei mentalen Prozessen dar. Mithilfe so genannter Positronenemitter wie ^{11}C , ^{15}O , und ^{18}F , die in einer Vielzahl organischer Verbindungen enthalten sind, lassen sich über die Messung von regionaler Blutflussrate, regionale Glucoseutilisation oder Messung des Sauerstoffverbrauchs, Aussagen über die Gehirnaktivität einer bestimmten Region machen.

So zeigt sich beispielsweise, daß der Thalamus bei schizophrenen Patienten mit akustischen Halluzinationen in verstärktem Maße aktiviert ist (Andreasen et al., 1992). Buchsbaum et al berichten von einer gesteigerten Glucoseutilisation im Thalamus und Cerebellum schizophrener Patienten (Buchsbaum et al., 1996). Hingegen konnten Andreasen und Mitarbeiter einen verminderten Blutfluss in Teilen des Thalamus, Frontalkortex und Cerebellum beobachten, während sie ihre schizophrenen Patienten komplexe Gedächtnisaufgaben vollführen ließen (Andreasen et al., 1996).

3. Zielstellung der Arbeit

Aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien ergeben sich deutliche Hinweise darauf, daß genetische Faktoren für das Erkrankungsrisiko schizophrener Psychosen eine große Bedeutung haben. Auch wenn der Vererbungsmodus bis heute nicht bekannt ist, sprechen zahlreiche Befunde dafür, daß eine genetische Disposition in Interaktion mit Umweltfaktoren für die Krankheitsentstehung verantwortlich ist. Die in zahlreichen MRT-Studien dokumentierten Veränderungen der Gehirnmorphologie schizophrener Patienten stellen einen möglichen weiteren wichtigen Baustein in der Pathologie der Schizophrenie dar. Neben Erweiterungen der Ventrikelräume zählen Volumenminderungen des Frontallappen, des Temporal-lappens, des Thalamus und limbischer Strukturen zu häufig replizierten Befunden bei erwachsenen Patienten. Untersuchungen an jugendlichen Schizophrenen sind selten, können aber bestätigen, daß auch diese Patienten zum Teil ähnliche Veränderungen der Gehirnmorphe aufweisen.

Wenige Studien untersuchten bisher die Gehirnmorphologie von biologisch Verwandten schizophrener Patienten. Hierbei zeigen sich ähnliche, wenn auch im Ausmaß geringere Veränderungen der Hirnstruktur, welche als Resultat des ähnlichen Genotyps der Verwandten gewertet werden und als morphologisches Korrelat ihres Erkrankungsrisiko verstanden werden. Nur eine Studie untersuchte bisher diesen Zusammenhang bei Jugendlichen.

In der vorliegenden Arbeit soll nun folgende Hypothese geprüft werden:

Hirnstrukturelle Veränderungen bei schizophrenen Patienten sind genetisch bedingt, und lassen sich daher auch in einem geringeren Ausmaß bei ihren biologischen Verwandten nachweisen.

Hierzu soll die Hirnmorphologie von jugendlichen Schizophrenen, deren biologischen Verwandten ersten Grades und gesunden Kontrollen verglichen werden. Die Morphologie soll an zwei ausgewählten Gehirnstrukturen dem Hippocampus-Amygdala-Komplex und dem Thalamus untersucht werden. Die Auswahl begründet sich durch die Ergebnisse zahlreicher histopathologischer und MR-volumetrischer Studien, die von pathologischen Veränderungen dieser beider Strukturen bei Erkrankten berichten, ja aber auch durch plausible pathophysiologische Modelle, die einen Teil der schizophrenen Symptomatologie durch Veränderungen dieser beiden

Gehirnstrukturen zu erklären versuchen. Nicht zuletzt wurden diese Strukturen ausgewählt, da diese im Zusammenhang mit dem Verwandtschaftsgrad bei Jugendlichen bisher noch nicht untersucht wurden. In Annahme das strukturelle Gehirnveränderungen bei schizophrenen Patienten genetisch vermittelt werden und einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung dieser Psychose darstellen wird folgendes Ergebnis erwartet:

1. Schizophrenen Patienten weisen für beide Gehirnregionen kleinere Volumina auf als die gesunden Kontrollen
2. Verwandte schizophrener Patienten unterscheiden sich ebenfalls durch kleinere regionale Gehirnvolumina von den Kontrollen
3. Weiterhin sind die regionalen Volumenminderungen bei schizophrenen Patienten stärker ausgeprägt als bei deren Verwandten

Darüber hinaus sollen in der Patientengruppe mögliche Einflüsse von Erkrankungsdauer, klinischer Symptomatik und Geschlechtzugehörigkeit auf die Gehirnstruktur geprüft werden.

.

4. Material und Methoden

4.1. Gesamtstichprobe

12 schizophrene Patienten, 25 gesunde Verwandte (Kinder oder Geschwister) ersten Grades von schizophrenen Patienten und 26 gesunde Kontrollpersonen nahmen an der Untersuchung teil. Dabei erfolgte die Parallelisierung der 3 Probandengruppen anhand von Alter, Geschlecht und Händigkeit. Voraussetzung zur Teilnahme war die Erfüllung der Einschlusskriterien, die in einem Alter von 12 - 21 Jahre und einem Intelligenzquotienten im SPM größer 70 bestanden. Eine hirnorganische Erkrankung, Alkohol oder Drogen-Missbrauch oder Verdacht auf Metallteile im Körper führten zum Ausschluss. Alle Probanden wurden auf freiwilliger Basis geworben. Für alle Untersuchungsteilnehmer erfolgte ein Aufklärungsgespräch, bei Minderjährigen auch mit einem Erziehungsberechtigtem. Das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie war von beiden Seiten notwendig und wurde in schriftlicher Form festgehalten. Ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena lag vor.

Zunächst wurden für alle Probanden anhand eines standardisierten Formulars die soziodemographischen und somatischen Basisdaten sowie eine Familienanamnese erhoben. Diese bestanden aus Alter, Geschlecht, Schulstatus bzw. Berufliche Ausbildung, Gewicht, Größe, Händigkeit, Krankheiten, Medikamenteneinnahme und Erkrankungen der leiblichen Verwandten. Zusätzlich erfolgte zur Erfassung von Psychopathologie und Verhaltensauffälligkeiten bei allen Probanden ein semi-strukturiertes psychiatrisches Interview durch einen erfahrenen Assistenzarzt der Klinik. Dabei wurde mit dem „Kiddie Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia“ (K-SADS) für minderjährige Probanden und für volljährige Probanden analog mit dem „Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia“ (SADS) gearbeitet.

Darüber hinaus wurde bei Patienten die genaue Diagnose, Erkrankungsdauer und die Medikation dokumentiert. Zusätzlich kamen hier zur weiteren psychopathologischen Beurteilung die Summenscores SAPS, SANS und SPQ zum Einsatz.

Probanden wurden der Verwandtengruppe zugeordnet, wenn diese die oben beschriebenen Kriterien erfüllten, selbst gesund waren und in ihrer Familienanamnese einen Verwandten ersten Grades besaßen, der Patient der psychiatrischen oder

Kinder-und-Jugendpsychiatrischen Klinik der Universität Jena war und der nach entsprechendem Aktenstudium den ICD-10 Kriterien einer schizophrenen Störung entsprach.

Die Patientengruppe rekrutierte sich aus stationären und in ambulanter Betreuung sich befindender Patienten der Klinik für Kinder-und Jugend-Psychiatrie der Universität Jena, die alle aufgrund der Kriterien der ICD-10 von erfahrenen Assistenzärzten der Klinik unter Verwendung des K-SADS und SADS als schizophren klassifiziert worden waren und ebenfalls den obigen Bedingungen entsprachen.

Der Kontrollgruppe wurden Probanden zugewiesen, wenn diese gesund waren und eine leere Familienanamnese aufwiesen.

4.2. Psychopathologie

Die Beurteilung der psychopathologischen Symptomatik in der Patientengruppe erfolgte mittels des „Scale for the Assessment of positive Symptoms“ (SAPS) (Andreasen, 1984), „Scale for the Assessment of negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1983) und Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) (Raine und Benishay, 1995).

4.2.1. SANS

Die Skala dient der Beurteilung von Negativsymptomatik und besteht aus 25 Items die in fünf Bereiche zusammengefasst werden:

- Affektverflachung und Affektstarrheit
- Alogie
- Abulie und Apathie
- Anhedonie und sozialer Rückzug
- Aufmerksamkeit

4.2.2. SAPS

Diese Skala stellt eine standardisierte Beurteilung der Positivsymptomatik schizophrener Patienten dar und besteht aus 25 Items verteilt auf 4 Bereiche

- Halluzinationen
- Wahn
- bizarres Verhalten

- positive formale Denkstörungen

4.2.3. SPQ

Diese Skala dient zur standardisierten Beurteilung schizotypischen Verhaltens, wie es im Rahmen der schizotypen Persönlichkeitsstörung, aber auch bei schizophrenen Psychosen vorkommt. Sie gliedert sich in drei Bereiche

- Defizite der Kognition und Wahrnehmung
- Interpersonelle Defizite
- Desorganisiertes Verhalten

4.3. MRT und technische Daten

Alle MRT-Aufnahmen wurden mit einem 1,5 Tesla Philips Gyroscan ACS 2 erstellt. Es wurde eine initiale 1mm Sagittalseite zur Schnittorientierung durch Identifizierung der Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior (AC-PC-Linie) angefertigt. Die T1gewichteten Aufnahmen wurden danach mit einer Sequenz erstellt, die durch eine Relaxationszeit von 13,1 ms und einer Echozeit von 4,6ms gekennzeichnet war. Die 3D-Datensätze bestanden aus 256 Sagittalschnitten mit einer Schichtdicke von 1,0mm und einem „field of view“ von 256mm. Die geometrische Auflösung der Aufnahmen betrug 256 mal 256 Pixel bei einer Farbtiefe von 12 bit.

4.4. Volumetrie

Die MRT-Bilddatenanalyse fand auf einer Sun Ultrasparc Workstation mittels der Computersoftware CURRY (Current reconstruction and imaging, 1989-1996 by Philips GmbH Forschungslaboratorien) statt, welche ein interaktives Werkzeug zur Darstellung und Analyse dreidimensionaler Bilddaten bereitstellt. Hiermit ist eine manuelle Punktsetzung, eine grauwertgestützte semiautomatische Grenzsetzung und vollautomatische grauwertgestützte Gewebesegmentierung möglich. So ergab sich folgende Verfahrensweise zur Volumenmessung der jeweiligen Gehirnstruktur: Zuerst wurde die zu vermessende Gehirnregion in Schritten von 1mm Schichtdicke von rostral nach caudal manuell mit dem Mauscursor im coronalen Bild umfahren. Die simultane Anzeige des sagittalen und planaren Bildes auf dem Arbeitsplatz erlaubte eine genaue Umrandung und Markierung der zu vermessenden Gehirnregion. Nachdem die Region in jedem Bild in dem sie erschien, markiert war, fand die automatische Berechnung des Volumens in Millilitern statt. Dies geschah durch

die Multiplikation der umrandeten Fläche mit der Schichtdicke des einzelnen Bildes und der darauffolgenden Summation der Werte aus den Bildern in denen die Gehirnregion erschien.

4.5. Neuroanatomische Messvorschrift

Da die visuelle Identifizierung der zu untersuchenden Struktur und ihrer Begrenzungen in das umliegende Gewebe sich oft schwierig gestaltete, wurden allgemein verbindlich Messvorschriften für jede zu vermessende Region benötigt. Diese wurden mittels des Neuroanatomie Atlas Duvernoy und schon vorher veröffentlichter MRT-Studien entwickelt und beinhalteten eine genaue Festlegung der anterioren/posterioren bzw. lateralen und medialen Ausdehnung einer bestimmten Gehirnregion, mittels neuroanatomischer Fixpunkte.

4.5.1. Amygdala / vorderer Hippocampuskopf

Da die Differenzierung beider Strukturen im MRT-Bild sehr difficil ist, erschien eine gemeinsame Volumenbestimmung und Zusammenfassung zum Amygdala-Hippocampus- Komplex als sinnvoll.

Die Messung begann mit dem ersten Bild welches eine Verbindung der weißen Substanz von Temporallappen und Gesamthirnmarklager zeigte. Hierbei wurde die graue Substanz der Amygdala bis zum Sulcus collateralis, wobei als obere Begrenzung eine Horizontale zwischen dem tiefsten Punkt des Sulcus lateralis und dem Umrandungsendpunkt der Amygdala diente, umfahren. Diese graue Substanz wurde solange in toto umfahren, bis weiße Substanz eine eindeutige Differenzierung zwischen Amygdala und Area entorhinalis zuließ. Die Messung beinhaltet neben der Amygdala und dem anterioren Hippocampus auch die Gyri ambientes et semilunares und Teile der Area entorhinalis. (Abbildung 3.1.)

4.5.2. Hinterer Hippocampus

Mit dem Erscheinen der Corpora mamillaria im coronalen Bild trat auch die typische Hippocampusstruktur hervor. Dem weiteren Verlauf folgend wurde der Hippocampus vom medialen Umschlagspunkt ausgehend entlang seiner Basis nach lateral, über den medialen Rand des Cornu inferius der Seitenventrikel , die fimbria hippocampi und das Subiculum zum Ausgangspunkt zurückkehrend umfahren. Wenn die Fasern

des Crus forni Anschluss an den Hippocampus gewonnen wurde die Messung beendet. (Abbildung 3.2.)

4.5.3. Thalamus

Die Messung der Thalami erfolgte für jede Hemisphäre getrennt. Dabei begann die Messung seiner Substanz mit dem ersten Erscheinen der Corpora mammillaria im coronalen Bild. Hierbei stellte die Capsula interna die laterale Begrenzung des Thalamus dar, während die mediale Begrenzung durch den dritten Ventrikel gebildet wurde. Die Messung endete mit der scheinbaren Fusion der Thalami unterhalb des Crus forni. (Abbildung 3.3.)

4.5.4. Gesamthirnvolumen

In das Gesamthirnvolumen wurde die gesamte kortikale und subkortikale graue und weiße Substanz neben dem sulcalen und ventrikulären Volumen einberechnet. Dabei wurden der Hirnstamm und das Kleinhirn nicht mit einbezogen.

Die Bestimmung des Volumens geschah in zwei Schritten.

- a) Zuerst wurden der Hirnstamm und das Kleinhirn mittels einer Linie, die entlang der Grenze zwischen Pons und Mesencephalon bis zum Unterrand der Lamina tecti und dann weiter oberhalb des Cerebellums bis zur Kalotte führte, demarkiert
- b) In einem zweiten Schritt wurde mittels einem halbautomatischem Verfahren die Gehirngrenzen anhand der Gewebeübergänge bestimmt

Abbildung 4.1.: segmentierter, vorderer Hippocampuskopf in typischer Form



Abbildung 4.2.:segmentierter hinterer Hippocampus-Anteil in typischer Form

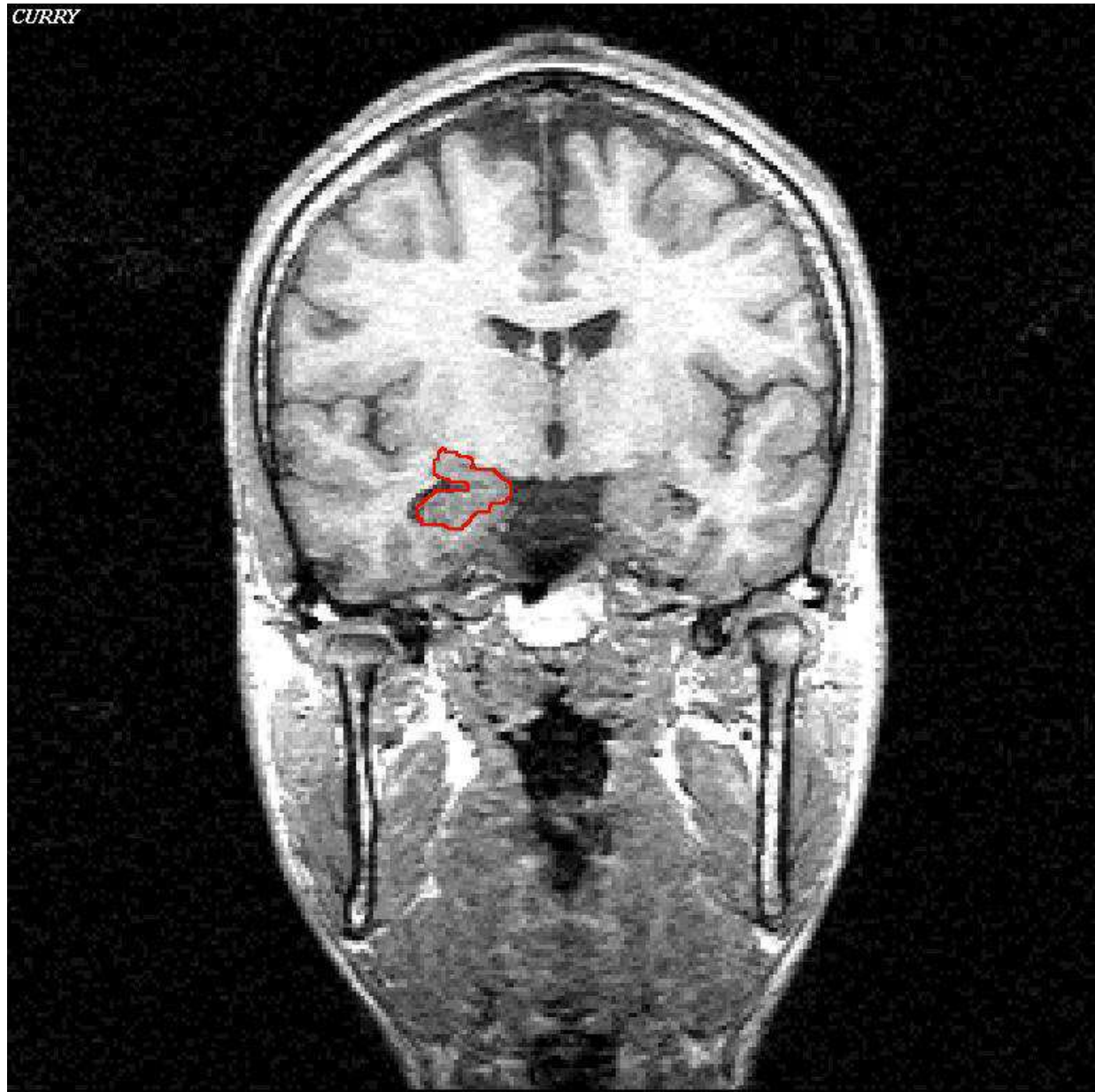
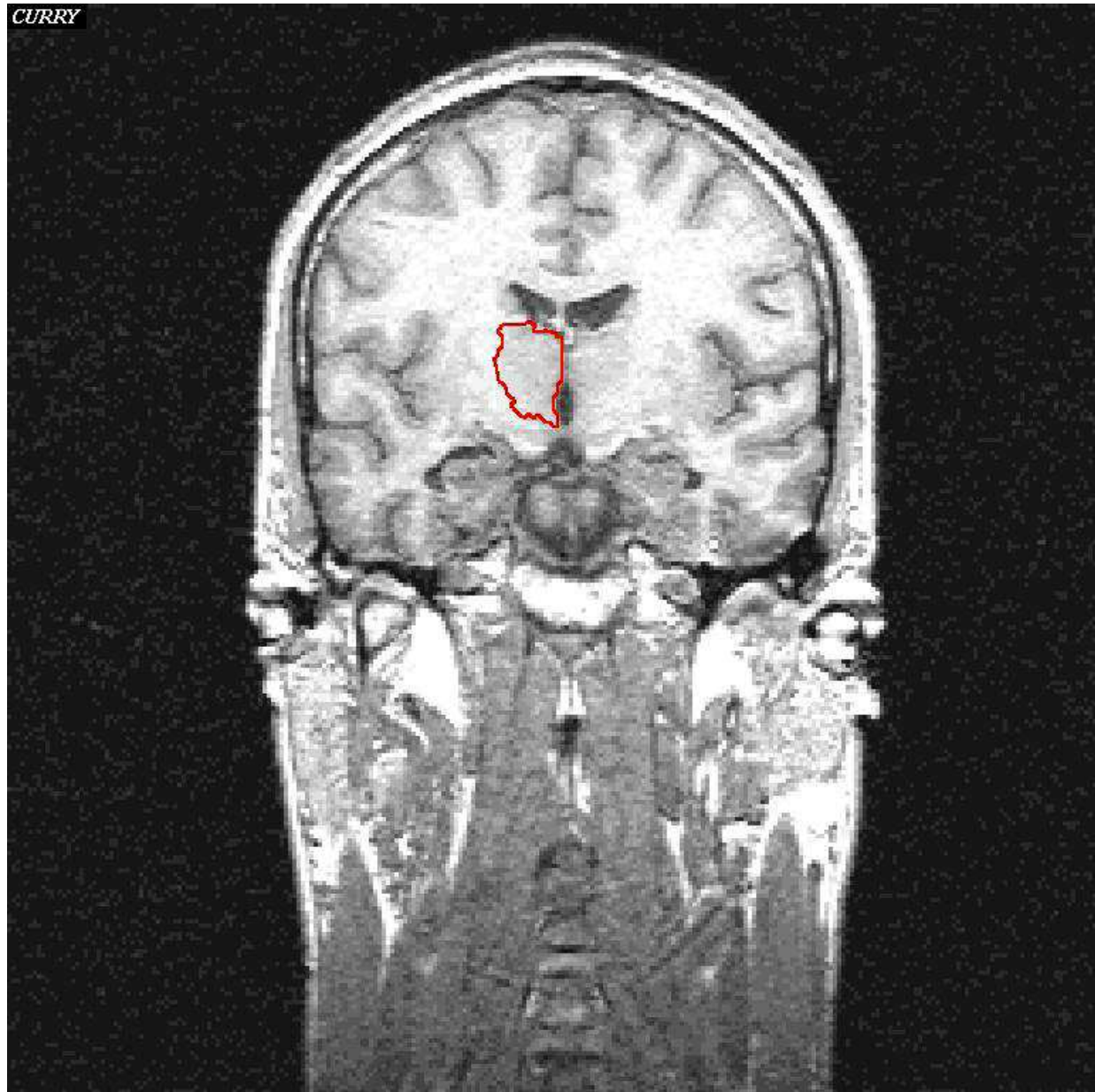


Abbildung 4.3.: Thalamus, segmentiert, in typischer Form



4.6. Statistik

Alle statistische Analysen wurden mit SPSS Version 10.7 für MS-Windows durchgeführt. Zuerst prüften wir die Probandengruppen auf signifikante Altersunterschiede mittels des Mann-Whitney-U-Test. Da die Volumengröße einer

regionalen Gehirnstruktur auch von der Gesamthirngröße bestimmt wird, dividierten wir die regionalen Volumina durch das jeweilige Gesamthirnvolumen und multiplizierten das Ergebnis mit 100. So dass alle Messwerte in dieser Arbeit Prozentwerte in Bezug auf das jeweilige Gesamthirnvolumen darstellen. Danach erfolgte im Rahmen der explorativen Datenanalyse eine Untersuchung der Messwerte in den einzelnen Probandengruppen auf Normalverteilung und Varianzhomogenität durch den Kolomoroff-Smirnoff-Test, Shapiro-Wilk-Test und den Levenne-Test. Da die Analyse zeigte dass die Messwerte keiner Normalverteilung entsprachen, entschieden wir uns bei der Prüfung auf Unterschiede der regionalen Hirnvolumina zwischen den Probandengruppen den parameterfreien Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% zu verwenden.

Um den Einfluss von Alter, Erkrankungsdauer und Psychopathologie auf das Hirnvolumen zu untersuchen berechneten wir die Produkt-Moment-Korrelationen und prüften diese auf lineare Zusammenhänge mittels des Spearman Tests. Um einen möglichen Geschlechtseinfluss auf die Gehirngröße erkennen, testeten wir innerhalb der Probandengruppen mittels des Mann-Whitney-U-Tests signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Messungen fanden durch 2 verschiedenen guttrainierten Experten blind für Diagnose und Probandengruppe statt. Zur Überprüfung der Realibilität der Messungen fanden 15 Doppelbestimmungen der Volumina des AHK und 19 Doppelbestimmungen für den Thalamus statt, für das Gesamthirnvolumen erfolgten 12 doppelte Volumenbestimmungen. Aus der Korrelation der gemessenen Werte bestimmten wir dann die Interraterrealibilität.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung der Stichprobe

Es wurden 25 biologisch Verwandte ersten Grades von schizophrenen Erkrankten, 12 schizophrene Patienten und 25 Kontrollen untersucht. Die Verwandten waren im Durchschnitt 16,4 Jahre alt, die schizophrenen Patienten 17,8 Jahre. Die Kontrollen wiesen im Mittel ein Alter von 16,7 Jahre auf. Der Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung auf Gleichheit der Mittelwerte konnte zeigen dass die Altersunterschiede nicht signifikant waren. Des weiteren erfolgte eine Parallelisierung an Hand von Geschlecht und Händigkeit. (Tabelle 5.1.).

Tabelle 5.1. : Demographische Daten von Verwandten, Schizophrenen und Kontrollen

		<u>Verwandte</u>	<u>Schizophrene</u>	<u>Kontrollen</u>
N		25	12	26
Alter	Mittelwert	16,4	17,8	16,7
	Standardabweichung	2,041	2,059	1,903
Geschlecht		9 Jungen 16 Mädchen	8 Jungen 4 Mädchen	8 Jungen 18 Mädchen
Händigkeit		2 links, 20 rechts, 3 unbekannt	1 links, 9 rechts, 2 unbekannt	0 links, 21 rechts, 5 unbekannt

Zusätzlich wurden in der Patientenstichprobe krankheitsspezifische Daten wie Erkrankungsdauer und verschiedene psychopathologische Summenscores erhoben um Ausmaß, Art und Verlauf der Erkrankung genauer zu beschreiben. Es zeigte sich das Mädchen mit im Mittel 26,2 Monaten Erkrankungsdauer um 2 Monate länger erkrankt waren als ihre männlichen Mitpatienten. Alle Patienten wiesen deutliche

Krankheitszeichen auf, wie die drei psychopathologischen Scores belegen.
 Ausnahmslos standen alle Patienten unter einer neuroleptischen Medikation.
 (Tabelle 5.2.)

Tabelle 5.2.: Erkrankungsdauer, Psychopathologie und Medikation in der Gruppe der Schizophrenen

	Mittelwert	Standardabweichung
Erkrankungsdauer in Monaten	22,6	31,704
Erkrankungsdauer Jungen (n=8)	20,8	32,348
Erkrankungsdauer Mädchen (n=4)	26,2	34,903
<u>Psychopathologie-Skalen</u>		
SPQ	33,11	12,93
SANS	77,8	41,95
SAPS	41,8	37,83
Medikation	Alle Patienten wurden neuroleptisch behandelt	

Legende

SPQ = Schizotypal Personality Questionnaire
 SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms
 SAPS = Scale for the Assessment of positive Symptoms

5.2. Interraterrealibilität

Alle Messungen wurden von zwei gut trainierten Ratern blind für Diagnose und Probandengruppe vollzogen. Um einen möglichen Einfluss des Raters auf das Messergebnis zu kontrollieren wurden mehrere Köpfe von beiden Ratern vermessen. Die Korrelation dieser Werte betrug zwischen 0,88 für das Gesamthirnvolumen und 0,96 für das linke Thalamusvolumen. Tabelle 5.3. listet alle Interrater Korrelationen für die einzelnen Gehirnregionen auf.

Tabelle 5.3.: Interrater-Korrelationen für die untersuchten Gehirnregionen

<u>Gehirnstruktur</u>	AHK re	AHK li	THL re	THL li	GHV
<u>Interraterrealibilität</u>	r=0,94	r=0,95	r=0,96	r=0,96	r=0,88

Legende

AHK= Amygdala-Hippocampus-Komplex

THL= Thalamus

Re= rechts

Li= links

5.3. Vergleich der volumetrischen Befunde von Schizophrenen und Kontrollen

Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte, daß die rechten und linken Volumina des Amygdala-Hippocampus-Komplex bei den Schizophrenen im Mittel kleiner als bei den Kontrollen waren, jedoch erwies sich dieser Unterschied statistisch als nicht signifikant. Der Vergleich der thalamischen Volumina erbrachte auf der rechten wie auf der linken Seite größere durchschnittliche Volumina bei Schizophrenen als bei den Kontrollen. Dieser Unterschied zeigte sich als statistisch signifikant. (siehe auch Tabelle 5.4. und Abbildungen 5.1-5.4.)

5.4. Vergleich der volumetrischen Befunde von Verwandten und Kontrollen

Beim Vergleich der Volumina des Amygdala-Hippocampus-Komplex von Verwandten und Kontrollen fanden sich bei den Verwandten von Schizophrenen rechts wie links kleinere Mittelwerte als bei den Kontrollen. Jedoch nur auf der linken Seite zeigte die statistische Untersuchung einen signifikanten Unterschied.

Der Vergleich der thalamischen Volumina erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 5.5. und Abbildungen 5.1.-5.4..

5.5. Vergleich der volumetrischen Befunde von Verwandten und Schizophrenen

Der Vergleich der Mittelwerte des Amygdala-Hippocampuskomplex von Schizophrenen und biologisch Verwandten von Schizophrenen zeigte rechts wie links größere Volumina bei den Patienten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Anders fiel der Vergleich der thalamischen Volumina aus. Hier zeigte sich das der rechte wie auch der linke Thalamus im Mittel bei Schizophrenen größer war als in der Gruppe der Verwandten. Dieser Unterschied stellte sich als statistisch signifikant dar. (Tabelle 5.6. und Abbildungen 5.1.-5.4.)

Tabelle 5.4.: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests auf Gleichheit der Mittelwerte von Amygdala-Hippocampus-Komplex und Thalamus zwischen Schizophrenen und Kontrollen (hellblaue Felder zeigen signifikante Unterschiede)

		<u>Schizophrene</u> (n=12)		<u>Kontrollen</u> (n=26)		2-seitiges Signifikanzniveau
		Mittelwert	Standardab- weichung	Mittelwert	Standardab- weichung	
<u>AHK</u>	re	0,5268	0,124	0,544	0,116	0,988
	li	0,5103	0,126	0,5465	0,134	0,676
<u>THL</u>	re	0,7357	0,085	0,6572	0,1	,018
	li	0,749	0,078	0,6827	0,104	0,049

Legende

AHK= Amygdala-Hippocampus-Komplex

THL= Thalamus

Re= rechts

Li= links

Tabelle 5.5.: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests auf Gleichheit der Mittelwerte von Amygdala-Hippocampus-Komplex und Thalamus zwischen Verwandten und Kontrollen (hellblaue Felder zeigen signifikante Unterschiede)

		<u>Verwandte</u> (n=25)		<u>Kontrollen</u> (n=26)		2-seitiges Signifikanzniveau
		Mittelwert	Standardab- weichung	Mittelwert	Standardab- weichung	
<u>AHK</u>	re	0,4977	0,069	0,544	0,116	0,197
	li	0,4606	0,066	0,5465	0,134	0,029
<u>THL</u>	re	0,6702	0,105	0,6572	0,1	0,727
	li	0,6634	0,107	0,6827	0,104	0,763

Legende

AHK= Amygdala-Hippocampus-Komplex

THL= Thalamus

Re= rechts

Li= links

Tabelle 5.6.: Ergebnisse des Mann-Withney-U Test auf Gleichheit der Mittelwerte von Amygdala-Hippocampus-Komplex und Thalamus zwischen Verwandten und Schizophrenen (hellblaue Felder zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen)

		<u>Verwandte</u> (n=25)		<u>Schizophrene</u> (n=12)		2-seitiges Signifikanzniveau
		Mittelwert	Standardab- weichung	Mittelwert	Standardab- weichung	
<u>AHK</u>	re	0,4977	0,069	0,5268	0,124	0,378
	li	0,4606	0,066	0,5103	0,126	0,203
<u>THL</u>	re	0,6702	0,105	0,7357	0,085	0,03
	li	0,6634	0,107	0,749	0,078	0,021

Legende

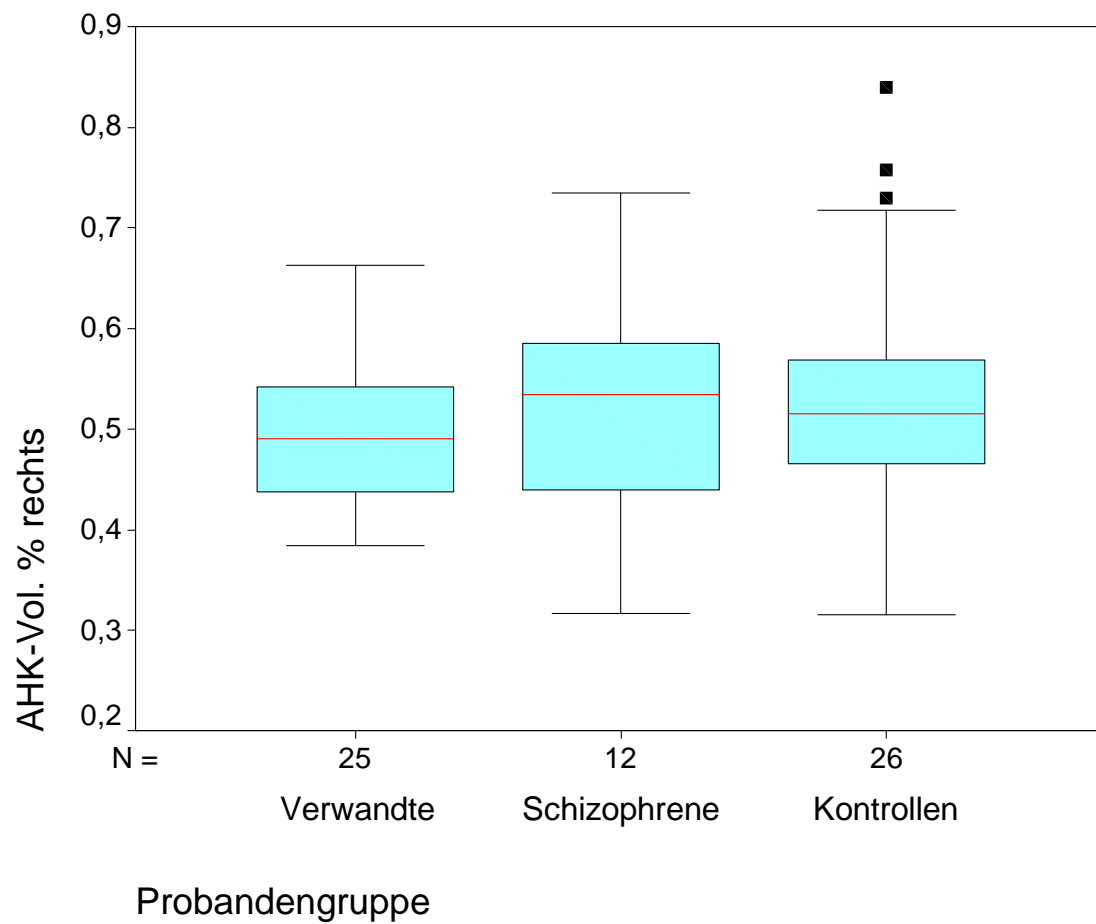
AHK= Amygdala-Hippocampus-Komplex

THL= Thalamus

re= rechts

li= links

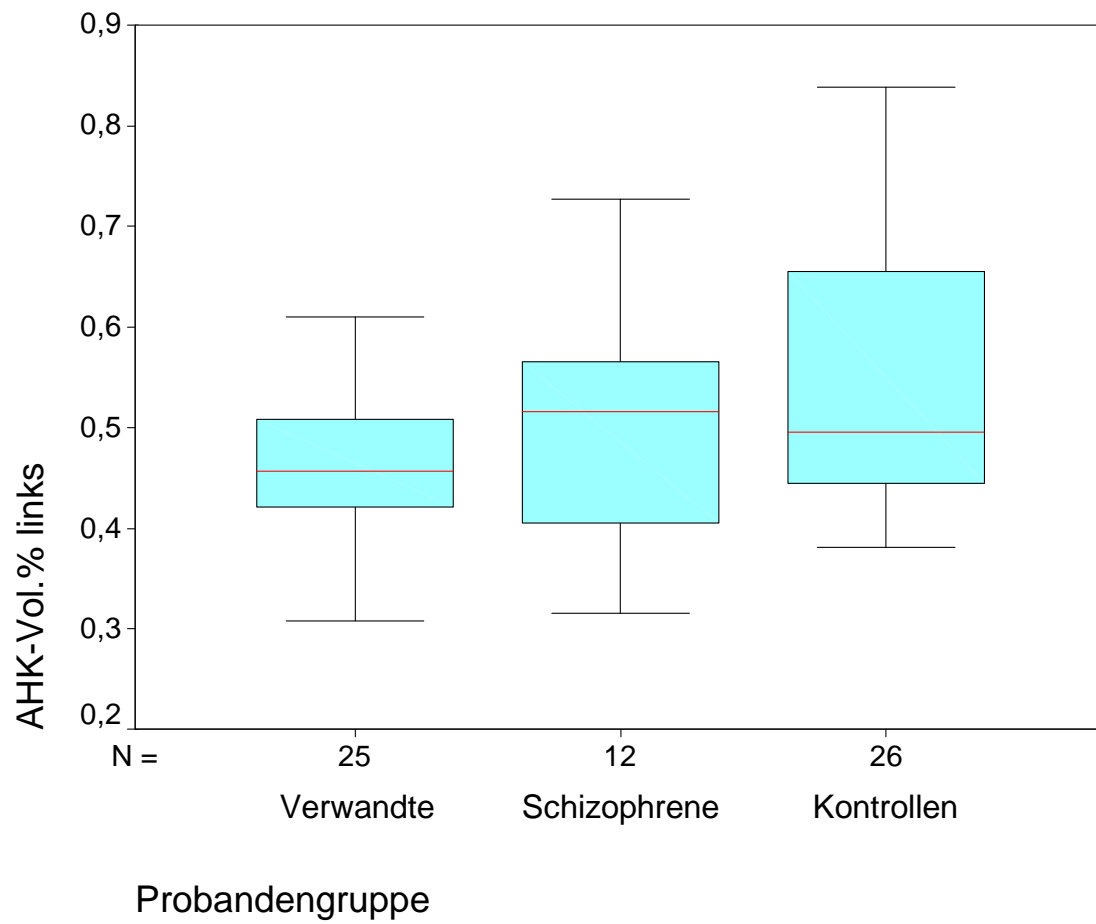
Abbildung 5.1.:Boxplot-Diagramm zur Darstellung von Mittelwertverteilung, Inter-Quartilbereichen und Ausreißern für die Volumina des rechten Amygdala-Hippocampus-Komplex in den 3 Gruppen



Legende

AHK-Vol. %= Amygdala-Hippocampus-Komplex-Volumen gemessen in Prozent vom Gesamthirnvolumen

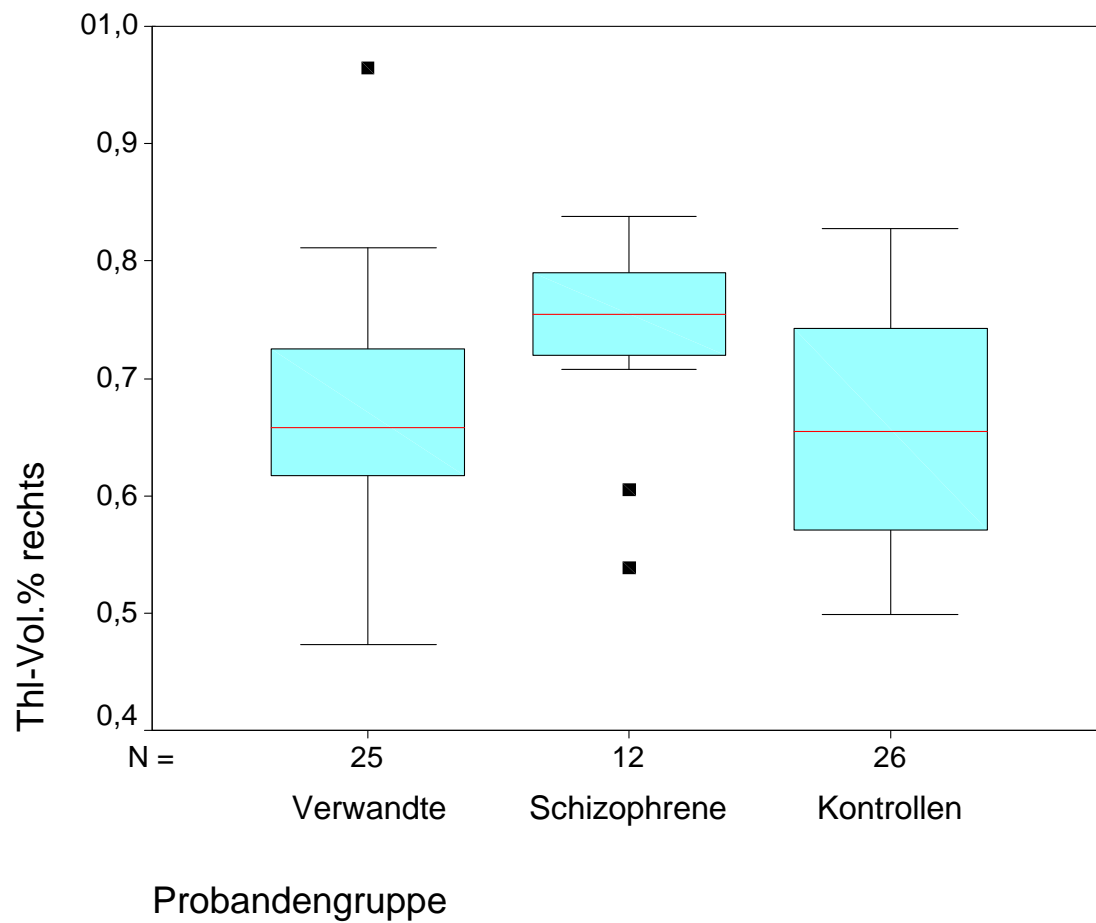
Abbildung 5.2.:Boxplot-Diagramm zur Darstellung von Mittelwertverteilung, Inter-Quartilbereichen und Ausreißern für die Volumina des linken Amygdala-Hippocampus-Komplex in den 3 Gruppen



Legende

AHK-Vol. %= Amygdala-Hippocampus-Komplex-Volumen gemessen in Prozent vom Gesamthirnvolumen

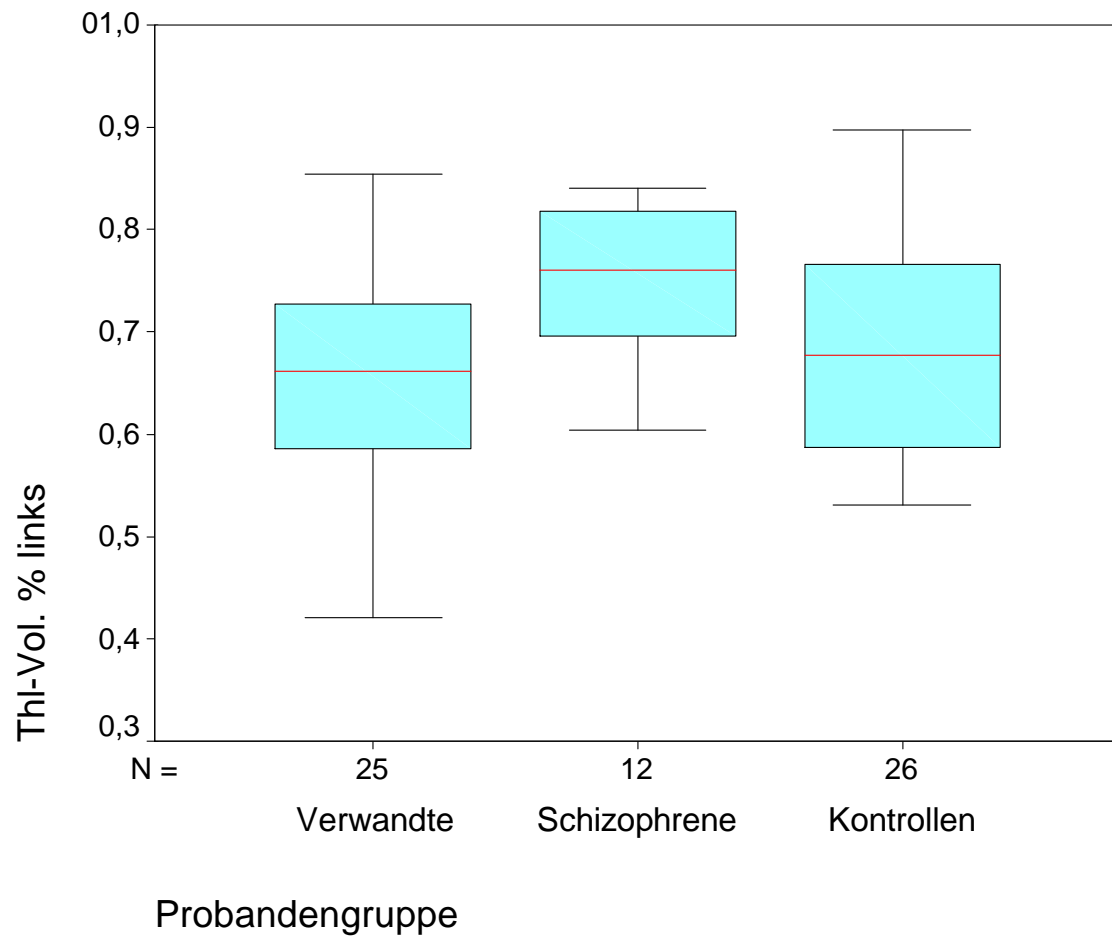
Abbildung 5.3.:Boxplot-Diagramm zur Darstellung von Mittelwertverteilung, Inter-Quartilbereichen und Ausreißern für die Volumina des rechten Thalamus in den 3 Gruppen



Legende

Thl-Vol. %= Thalamus-Volumen gemessen in Prozent vom Gesamthirnvolumen

Abbildung 5.4.:Boxplot-Diagramm zur Darstellung von Mittelwertverteilung, Inter-Quartilbereichen und Ausreißern für die Volumina des linken Thalamus in den 3 Gruppen



Legende

Thl-Vol. %= Thalamus-Volumen gemessen in Prozent vom Gesamthirnvolumen

5.6. Volumetrie und Psychopathologie

Keine der vier Hirnregionen korrelierte in ihrem Hirnvolumen mit einer der drei psychopathologischen Tests (Tabelle 5.5.).

Tabelle 5.5.: Produkt-Moment-Korrelationen für regionale Hirnvolumina mit psychopathologischen Summenscores in der Gruppe der Schizophrenen

	AHK re	AHK li	THL re	THL li
SANS	r= -0,107 p= 0,865	r= -0,390 p= 0,516	r=0,452 p=0,163	r= 0,045 p= 0,943
SAPS	r= -0,168 p= 0,787	r= -0,474 p= 0,420	r=0,142 p=0,82	r= 0,142 p= 0,82
SPQ	r= -0,178 p= 0,647	r= -0,128 p= 0,743	r=0,137 p=0,725	r= 0,137 p= 0,725

Legende

AHK re= Amygdala-Hippocampus-Komplex rechts

AHK li= Amygdala-Hippocampus-Komplex li

THL re= Thalamus rechts

THL li= Thalamus links

SANS= Scale for the Assessment of Negative Symptoms

SAPS= Scale for the Assessment of positive Symptoms

SPQ= Schizotypal Personality Questionnaire

5.7. Einfluß der Erkrankungsdauer auf das Hirnvolumina

Bei der Korrelation von Erkrankungsdauer und regionalem Hirnvolumen in der Patientengruppe zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge, wenn auch eine negative Abhängigkeit zwischen Volumen des rechten Amygdala-Hippocampus-Komplex und Erkrankungsdauer besteht, erwies sich diese lediglich mit $p=0,074$ als statistischer Trend (Tabelle 5.6.) .

Tabelle 5.6.: Produkt-Moment-Korrelationen von Erkrankungsdauer und regionalem Hirnvolumen in der Gruppe der Schizophrenen

Gehirnregion	AHK re	AHK li	THL re	THL li
Erkrankungsdauer	$r = -0,533$ $p = 0,074$	$r = -0,396$ $p = 0,238$	$r = -0,256$ $p = 0,422$	$r = -0,353$ $p = 0,261$

Legende

AHK re= Amygdala-Hippocampus-Komplex rechts
AHK li= Amygdala-Hippocampus-Komplex li
THL re= Thalamus rechts
THL li= Thalamus links

5.8. Geschlecht und Hirnvolumen

Bei der Untersuchung des Einflusses der Geschlechtzugehörigkeit auf das regionale Hirnvolumen konnten keine signifikanten Unterschiede dokumentiert werden. Es besteht also in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied im Volumen des Thalamus oder Amygdala-Hippocampus-Komplex zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Die Auflistung der Ergebnisse zeigt Tabelle 5.7..

Tabelle 5.7.: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests auf Gleichheit der Mittelwerte der Volumina von Amygdala-Hippocampus-Komplex und Thalamus aufgeteilt nach Probandengruppen und Geschlecht

	Vol Vw Frauen	Vol Vw Männer	Sig von Vw F/M	Vol Pat Frauen	Vol Pat Männer	Sig von Pat F/M	Vol Kont Frauen	Vol Kont Männer	Sig von Kont F/M
AHK re	0,4971	0,4989	0,803	0,5095	0,5355	0,683	0,5463	0,5391	0,849
AHK li	0,451	0,4779	0,419	0,4755	0,5278	0,368	0,55	0,5388	0,724
THL re	0,6684	0,6734	0,598	0,6903	0,7585	0,214	0,6531	0,6666	0,807
THL li	0,6627	0,6649	0,76	0,7528	0,7471	0,933	0,6803	0,6883	0,683

Legende

Vol= Volumen
Vw= biologisch Verwandte schizophrener Patienten
Sig= Signifikanz
F/M= Frauen/ Männer
Pat= Patientengruppe
Kont= Kontrollen
AHK re= Amygdala-Hippocampus-Komplex rechts
AHK li= Amygdala_Hippocampus-Komplex li
THL re= Thalamus rechts
THL li= Thalamus links

6. Diskussion

6.1. Volumetrischer Vergleich von Schizophrenen und Kontrollen

Der Vergleich der regionalen Hirnvolumina zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollen zeigte im Bereich des Hippocampus-Amygdala-Komplexes keinen signifikanten Volumenunterschied; bezüglich der thalamischen Volumina konnten jedoch signifikant größere Thalami links wie rechts bei den schizophrenen Patienten festgestellt werden. In einer Vielzahl von Volumetriestudien zeigt sich das Volumenminderungen des Hippocampus-Amygdala-Komplex bei erwachsenen Schizophrenen präsent sind (Bogerts et al., 1993; Buchanan et al., 1993; Marsh et al., 1994; Flaum et al., 1995b; Becker et al., 1996; Fukuzako et al., 1996). Wenn auch eine Hand voll Studien keine Unterschiede zwischen Schizophrenen und Kontrollen feststellen konnten (Colombo et al., 1993; Harvey et al., 1993; Zipursky et al., 1994; Corey-Bloom et al., 1995) so sind doch diese unterschiedlichen Studienergebnisse vor allem durch die verschiedenen Messstandards zu erklären. So variieren z.B. die MRT-Schichtdicken von 3mm bis zu 7,5mm, die verwendeten Messvorschriften für den Hippocampus-Amygdala-Komplex sind im Detail oft nicht gleich und das Durchschnittsalter und die Größe der Testgruppen und deren Parallelisierung zeigen doch regelmäßig erhebliche Unterschiede.

Den oben erwähnten Studien ist gemein, daß diese, erwachsene Patienten mit einem Durchschnittsalter von 27 und älter untersuchten. Viele der Patienten haben einen mehrjährigen Krankheitsverlauf durchlebt.

Vor diesem Hintergrund deutet das Ergebnis dieser Arbeit daraufhin, daß Volumenminderungen im Hippocampus-Amygdala-Komplex nicht typisch für eine jugendliche Schizophrenie sind und deshalb auch nicht zwangsläufig vorhanden sein müssen, um eine schizophrene Symptomatik hervorzurufen. Dies geht konform mit der Arbeit von Jacobsen et al, die in ihrer Untersuchung an 21 schizophrenen Patienten (Durchschnittsalter 14,6 Jahre; durchschnittliche Erkrankungsdauer 2,1 Jahre) keine Volumendifferenzen im Amygdala-Hippocampus-Komplex gegenüber gesunden Kontrollen feststellen konnten (Jacobsen et al. 1996). 3 weitere Studien konnten ebenfalls keine Veränderungen in dieser Struktur bei jugendlichen Schizophrenen finden. (Jacobsen und Rapoport, 1998; Levitt et al., 2001; Matsumoto et al., 2001). Dies steht also im deutlichen Kontrast zu Untersuchungen an Erwachsenen. Es ist möglich, daß solche Veränderungen etwa erst im weiteren Krankheitsverlauf

entstehen oder maßgeblich von der noch stattfindenden Gehirnreifung abhängig sind. Für ein späteres Auftreten der Amygdala-Hippocampus-Volumenminderungen sprechen daher auch die Longitudinalstudien von Rapoport und Giedd . So untersuchten Giedd und Mitarbeiter 42 schizophrene Jugendliche im durchschnittlichen Alter von 14,6 Jahren und 74 Kontrollen auf regionale Hirnvolumenminderungen, indem sie diese jeweils im Abstand von 2 Jahren insgesamt 3 mal einer cranialen MR-Untersuchung unterzogen(Giedd et al., 1999b). Dabei unterschieden sich Patienten und Kontrollen in ihrem Amygdala-Hippocampus-Komplex-Volumen bei der ersten Untersuchung nicht. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patienten im Durchschnitt schon ca. 2,5 Jahre erkrankt. Jedoch zeigten die Patienten im Verlauf der nächsten 4 Jahre eine nichtlineare Volumenminderung in dieser Region, so dass bei der dritten Untersuchung ein signifikanter Volumenunterschied bestand. Hier sei angemerkt, daß die durchschnittliche Krankheitsdauer in der Patientengruppe der vorliegenden Arbeit sogar nur 2,2 Jahre betrug. Einen ähnlichen Verlauf nahmen die Volumina des Gesamthirns und die Erweiterung der Seitenventrikel. Die Arbeitsgruppe um Jacobsen konnte ebenfalls eine progrediente Volumenminderung der grauen und weißen Substanz im Verlauf von 2 Jahren an 15 Schizophrenen Jugendlichen dokumentieren (Jacobsen et al., 1998).

Interessanterweise scheinen die Volumenminderungen bei erwachsenen Patienten nicht fortschreitend zu sein, so jedenfalls der Tenor vieler Longitudinalstudien an diesen Patienten (Vita et al., 1988; Degreef et al., 1991; Sponheim et al. ,1991; DeLisi et al., 1992; Jaskiw et al., 1994). Weiterhin zeigen sich keinerlei Zusammenhänge von Volumenminderungen im Gehirn und Krankheitsdauer, was die Annahme stützt, dass dieser Prozess in einem begrenzten Zeitraum abläuft (Marsh et al., 1994; Whitworth et al. ,1998).

Man halte also fest, daß Volumenminderung im Hippocampus-Amygdala-Komplex nicht in einer Adoleszenten-Psychose präsent sind, jedoch regelmäßig bei erwachsenen Patienten zu finden sind. Da aber von ein und dem selben Krankheitsbild ausgegangen werden kann (Werry, 1992; Asarnow et al., 1994) , so können doch die Entstehung dieser Veränderung in dem Zeitraum zwischen Adoleszenz und frühem Erwachsenenalter vermutet werden.

Wie diese Veränderungen entstehen können, darüber kann diese Studie nur sehr begrenzt Aufschluss geben. In der Literatur werden hier 2 wesentliche Konzepte diskutiert. Entweder sind diese progredienten hirnmorphologischen Veränderungen

Ausdruck eines neurodegenerativen Krankheitsprozesses, oder sie sind Resultat einer noch stattfindenden Gehirnreifung, die einen pathologischen Verlauf nimmt (Feinberg, 1982; Weinberger, 1987; Lieberman, 1999). Die gegenwärtige Studienlage betrachtend sprechen deutliche Argumente für eine Störung der Hirnentwicklung, da fortschreitende Veränderungen verstärkt bei Jugendlichen zu finden sind, Personen also bei denen das Gehirn noch Reifungsprozessen unterworfen ist (Jacobsen et al., 1998; Giedd et al., 1999b). Weiterhin gehen aus keiner neuropathologischen Arbeit klare Hinweise auf einen degenerativen Hirnprozess hervor (Stevens et al., 1988; Benes, 1993), vielmehr jedoch sind Veränderungen gefunden worden, die als Störungen der Hirnreifung interpretiert werden (Harrison, 1999). So das jugendliche Patienten im Rahmen ihrer womöglich pathologisch verlaufenden Hirnentwicklung Veränderungen im Amygdala-Hippocampus-Komplex entwickeln und sich ihren erwachsenen Mitpatienten in der Hirnmorphe angleichen, daß diese Veränderungen jedoch nicht vor Krankheitsausbruch präsent sind, den Beginn der Krankheit auch nicht bedingen, sondern daß diese Veränderungen vielmehr als Resultat der Reifungsprozesse im Gehirn in diesem wichtigen und einzigartigen Entwicklungsabschnitt des Menschen zu sehen sind .

Abschließend sei hier bemerkt das hirnvolumetrische Untersuchungen zur Klärung dieser Fragen wenig geeignet erscheinen, beschreiben sie doch die Morphe auf einer makroskopischen Ebene. Die Antworten zur Pathogenese der Schizophrenie müssen daher verstärkt auf mikroskopischer, ja wahrscheinlich sogar auf molekularer Ebene zu suchen sein.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse im Bereich des Thalamus fällt auf, daß von Volumenzunahmen egal in welcher Altersgruppe ausgesprochen selten berichtet wird. Daher sollte dieses Ergebnis mit großer Sorgfalt betrachtet und interpretiert werden. In mehreren Studien ist bisher über die Thalamus Morphologie Schizophrener im Vergleich zu gesunden Kontrollen berichtet worden. Wie in Kapitel 1.4.4. beschrieben stellen sich die Ergebnisse hierzu heterogen dar (Andreasen et al., 1990; Flaum et al., 1995b; Staal et al., 1998; Arciniegas et al., 1999; Dasari et al., 1999; Lawrie et al. 1999). 3 Studien untersuchten auch jugendliche Patienten auf thalamische Veränderung (Frazier et al., 1996; Rapoport et al., 1997; Dasari et al., 1999). In allen drei Studien kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß die Thalami schizophrener Patienten verkleinert sind. Es sei an dieser Stelle auch auf die

Arbeitsgruppe um Gur hingewiesen. Die Autoren untersuchten 96 schizophrene Patienten und 128 Kontrollen bezüglich ihrer Basalganglien und thalamischen Volumina (Gur et al., 1998). In der Patientengruppe wurde nochmals zwischen Patienten unterschieden, die Neuroleptika einnahmen und denen die neuroleptika-frei blieben. Gur et al kamen zu dem interessanten Ergebnis, daß die nicht neuroleptisch behandelten Patienten ein kleineres Thalamusvolumen als die gesunden Kontrollen aufwiesen, wohingegen die mit atypischen oder typischen Neuroleptika behandelte Patientengruppe signifikant vergrößerte Thalami besaßen; das Ausmaß der Thalamushypertrophie korrelierte sogar mit der Dosis der verwendeten Neuroleptika.

Die in der Patientengruppe dieser Arbeit aufgeführten Probanden standen alle unter einer neuroleptischen Medikation. Vor diesem Hintergrund können die erhobenen Ergebnisse auch als medikamenteninduzierte Veränderungen im Bereich des Thalamus interpretiert werden. Ähnliche Veränderungen sind regelmäßig von Strukturen der Basalganglien berichtet worden (Jernigan et al., 1991; Elkashef et al., 1994; Hokama et al., 1995). Als pathophysiologische Erklärung dieser Neuroleptika induzierten Hypertrophie wird hier eine adaptive Hochregulation der neuronalen Rezeptoren aufgrund der Besetzung von Dopaminrezeptoren angesehen, die morphologisch als Hypertrophie imponiert (Benes et al., 1985; Chakos et al., 1994; Lieberman et al., 1997). Kritischerweise muß bemerkt werden, daß in den Studien, die Volumenminderungen im Bereich des Thalamus feststellen konnten, Patienten ebenfalls unter einer neuroleptischen Medikation standen .

Einen methodischen Aspekt stellt die manuelle Segmentierung des Thalamus auf den MR-Bildern dar. Wie Andreasen richtig bemerkt, stellt sich die Abgrenzung zum umliegenden Gewebe relativ schwierig dar (Andreasen, 1997). Dies liegt vor allem daran, daß der Thalamus ein inhomogenes Gewebe aufweist, das aus den verschiedenen Kernen und einer Mischung aus grauer und weißer Substanz besteht, was die Erkennung seine Außengrenzen im MR-Bild erschwert. Weiterhin muß auch hier auf die rasanten Veränderungen während der Gehirnreifung in der Adoleszenz hingewiesen werden. So finden die Reifungsprozesse im Gehirn nicht zeitgleich in jeder Region statt, sondern verlaufen in einer caudo-cranialen und einer posterioren-superioren Richtung über das Gehirn (Huttenlocher, 1979; Huttenlocher und de Courten, 1987). Die hier betrachteten Volumina stellen Relativwerte im Bezug auf das Gesamthirn-volumen dar, welches selbst wiederum in seiner Größe durch die

Wachstumseffekte in seinen verschiedenen Anteilen bestimmt wird. Man kann also davon ausgehen, daß die gemessenen Werte nicht als konstant zu betrachten sind, sondern mit der Zeit fluktuieren, so daß die Möglichkeit besteht, daß die von uns gemessene Thalamushypertrophie eine temporäre Erscheinung von kurzer Dauer darstellt, die beispielsweise durch Wachstumseffekte in anderen Hirnanteilen bald wieder nicht mehr messbar wäre.

Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse zeigt sich eine wesentliche Begrenzung der Aussagekraft hirnvolumetrischer Studien im Kindes- und Jugendalter: Nur schwer lässt sich von den detektierten strukturellen Veränderungen auf deren pathologische Bedeutung oder Ursache schließen; weiterhin stellen diese Befunde Momentaufnahmen eines sich noch in der Entwicklung befindenden Organs dar, über dessen physiologische Reifung selbst nur wenig bekannt ist.

6.2. Volumetrischer Vergleich zwischen Verwandten und Kontrollen

Bei dem Vergleich der regionalen Hirnvolumina zwischen Verwandten und Kontrollen zeigte sich im Bereich des linken Amygdala- Hippocampus-Komplex eine signifikante Volumenminderung in der Gruppe der Verwandten. Hingegen waren im Bereich der Thalami keine signifikanten Volumenunterschiede zu verzeichnen.

Die eingangs postulierte Hypothese, daß Verwandte von schizophrenen Patienten sich in ihrer Hirnstruktur von gesunden Probanden anhand regionaler Volumina unterscheiden lassen, kann daher nur zum Teil durch dieses Ergebnis bestätigt werden.

Nur wenige Studien untersuchten bisher den Zusammenhang von Verwandtschaftsgrad und Hirnmorphe bei schizophrenen Patienten. Diese meist mit Erwachsenen durchgeführten Untersuchungen berichten von ähnlichen Veränderungen bei gesunden Verwandten von Schizophrenen wie bei den Patienten selbst. Vor allem von Veränderungen der Seitenventrikel, des Hippocampus-Amygdala-Komplexes und des Thalamus wird berichtet (Seidman et al., 1997; Lawrie et al., 1999; Schreiber et al., 1999; Seidman et al., 1999). Diese zum Teil ähnlichen Gehirnveränderungen wie bei Patienten sollen Ausdruck der erhöhten Disposition der Verwandten für eine schizophrene Psychose sein und maßgeblich durch den ähnlichen Genotyp bestimmt sein.

Es gibt nur eine Studie die diesen Zusammenhang bei Jugendlichen untersuchte. Gogtay et al fanden bei ihrer Untersuchung an 15 Verwandten (Durchschnittsalter

19,4 Jahre) von jugendlichen Schizophrenen und 32 Kontrollpersonen mittels einer automatisierten Messung der grauen Substanz signifikante Volumenminderungen im Bereich der Parietalcortices in der Risikogruppe (Gogtay et al., 2003). Wenn auch andere typische Veränderungen wie eine Ventrikulomegalie nicht festzustellen waren, so bietet dies erste Hinweise auf ähnliche Zusammenhänge von Hirnmorphe und Verwandtschaftsgrad bei jugendlichen Schizophrenen bzw. ihren Verwandten. Der Hippocampus wurde in diesem Zusammenhang bei Jugendlichen jedoch noch nie untersucht.

Vor diesem Hintergrund kann das Ergebnis dieser Arbeit daraufhin interpretiert werden, daß die Verkleinerung des linken Amygdala-Hippocampus-Komplex bei Verwandten genetisch vermittelt ist und damit ein morphologisches Korrelat des erhöhten Erkrankungsrisikos darstellt. Die Tatsache, daß Verwandte von schizophrenen Patienten trotz Amygdala- Hippocampusveränderungen keinerlei schizophrene Symptomatik aufweisen, stützt die im Rahmen des Hirnentwicklungsmodell gemachte Annahme, daß neben einer genetischen Disposition ein weiterer exogener Faktor, wie beispielsweise ein perinataler Insult, der die Gehirnreifung beeinflusst, vorhanden ist.

Bei der Interpretation dieses Einzelergebnisses sollte kritischer Weise bemerkt werden, daß in der vorliegenden Untersuchung Patienten und Kontrollen sich in ihrem Amygdala-Hippocampus-Volumen nicht signifikant unterscheiden ließen, wie das im Rahmen der hier geprüften Hypothese des Zusammenhangs von genetischer Belastung und Hirnmorphe zu erwarten gewesen wäre. Auch wenn sich dieses Ergebnis, wie oben aufgeführt, mit der gegenwärtigen Befundlandschaft vereinen lässt und eine mögliche pathophysiologische Erklärung hierfür existiert, so soll auch bemerkt werden, daß die einzelnen Ergebnisse zueinander im Widerspruch stehen. Da die einzelnen Stichproben statistisch jedoch unabhängig von einander zu betrachten sind, soll auch dies für die Interpretation der einzelnen Befunde gelten. Darüber hinaus findet dieses Ergebnis Unterstützung von Studien, die ebenfalls in bestimmten Gehirnregionen pathologische Veränderungen bei Verwandten von Schizophrenen fanden, nicht aber bei den Patienten selbst. (Lawrie et al., 1999; Staal et al., 2000).

Die fehlende Unterscheidbarkeit der thalamischen Volumina von Verwandten und Kontrollen deutet darauf hin, daß thalamische Veränderungen bei Schizophrenen entweder im Krankheitsverlauf entstehen oder erst ab dem Zeitpunkt des

Aufkommens der Psychose präsent sind. Jedenfalls scheinen sie weniger genetischer Natur zu sein und stützen die Annahme, daß die gefundenen oben diskutierten Veränderungen bei Patienten Neuroleptika induziert sind; gegenteiliges lassen Studien an Erwachsenen vermuten. Hier finden sich sehr wohl Thalamusveränderungen bei Verwandten von Schizophrenen (Staal et al., 1998; Lawrie et al., 2001). Es gibt bisher keine Studie welche die Thalamusmorphologie gesunder jugendlicher Verwandter untersucht. Der hier vorliegende Befund deutet daher auf einen Unterschied zwischen erwachsenen und adoleszenten Verwandten schizophren Erkrankter hin. Dieser besteht vor allem in der noch stattfindenden Entwicklung. So berichten Neuroanatomen, welche die physiologische Gehirnentwicklung mittels MR-Aufnahmen im Übergang von Pubertät in die Adoleszenz beobachteten, von nicht linear verlaufenden Volumenverlusten subcorticaler Strukturen, u. a. auch im Thalamus, während das Gesamthirnvolumen weiter an Größe zunimmt (Jernigan et al., 1991; Pfefferbaum, 1994). Wenig ist bekannt über die komplexen Vorgänge der späteren jugendlichen Gehirnreifung, doch sprechen diese auf makroskopischer Ebene erkennbaren Veränderungen für hochaktive Prozesse auf mikroskopischer und molekularer Ebene, die nach jetzigem Verständnis in protrahierten Myelinisationsprozessen und Verminderungen der Synapsendichte bestehen (Huttenlocher, 1979; Huttenlocher und de Courten, 1987; Benes, 1994). Longitudinalstudien von Giedd und Jacobsen konnten ebenfalls fortschreitende Volumenverluste bei ihren Kontrollen feststellen, jedoch war das Ausmaß dieser Verluste in der Gruppe der Schizophrenen signifikant größer (Jacobsen et al., 1998; Giedd et al., 1999b). Dies stützt die ätiologischen Vorstellungen Feinbergs, der vor allem eine genetisch vermittelte Störung der Intensität der synaptischen Pruning- und- Myelinisations-prozesse in der Adoleszenz für die Entstehung schizophrener Psychosen vermutet (Feinberg, 1982). Wenn also in der vorliegenden Untersuchungsgruppe keine Unterschiede zwischen den Verwandten und den Kontrollen zu erkennen waren, kann dies ebenfalls auf das Durchschnittsalter und den daraus resultierenden Entwicklungsstand zurückgeführt werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß die bei Erwachsenen beschriebenen Veränderungen im Rahmen der noch stattfindenden Gehirnreifung sich bei den hier untersuchten Verwandten noch einstellen können, und bei einer wiederholten Messung im jungen Erwachsenenalter Volumenminderungen im Thalamus erkennbar wären.

6.3. Volumetrischer Vergleich zwischen Schizophrenen und Verwandten

Im Bereich des Hippocampus fanden sich keine volumetrischen Differenzen zwischen Schizophrenen und Verwandte von Patienten. Jedoch unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant durch das größere Thalamusvolumen der Patienten. Schizophrene und Verwandte unterscheiden sich nicht in ihrem Amygdala-Hippocampusvolumen. Die Interpretation dieses Ergebnis gestaltet sich jedoch diffizil, bedenkt man doch, daß die von uns gefundene signifikante Volumenminderung der Verwandten im Vergleich mit den Kontrollen deren mögliche Vulnerabilität gegenüber einer schizophrenen Psychose widerspiegelt. Daher würde man erwarten, daß Schizophrene sich auch von den Kontrollen durch einen signifikant kleineren Amygdala-Hippocampus-Komplex unterscheiden oder sogar kleinere Volumina gegenüber den Verwandten aufweisen. Dies konnte etwa in der Studie von van Erp und Kollegen nachgewiesen werden, die einen stufenförmigen Verlauf der hippocampalen Volumina in ihrer Untersuchung an 72 erwachsenen Schizophrenen, 58 Risikoprobanden und 53 Kontrollen fanden, wobei die Patienten die kleinsten und die Kontrollen die größten Volumina aufwiesen (Van Erp et al., 2002). In dieser Studie verhalten sich die Ergebnisse anders. Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Gruppen genau, so erkennt man, daß die Verwandten die kleinsten Volumina im Amygdala-Hippocampus-Komplex aufweisen, gefolgt von den Schizophrenen und die größten Volumina bei den Kontrollen zu finden waren. Nur der Unterschied zwischen Kontrollen und Verwandten war signifikant. So wäre folgende Interpretationen dieses Einzelergebnis zulässig: Patienten und Verwandte haben aufgrund des ähnlichen Genotyps eine ähnliches Amygdala-Hippocampusvolumen. Bei der Frage ob diese Morphe pathologisch verändert ist, kann man keine eindeutige Aussage treffen, da sich beide Gruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe unterschiedlich verhalten. Betont man, daß Schizophrene und Kontrollen sich nicht signifikant unterscheiden, so sind die Volumina von Patienten und Verwandten deshalb ähnlich, weil sie nicht pathologisch verändert sind. Betrachtet man jedoch das Ergebnis im Rahmen der signifikanten Volumenminderung der Verwandten und Kontrollen, so kann man sagen, daß Schizophrene und Verwandte pathologische Amygdala-Hippocampusveränderungen teilen.

Bezüglich der hier gefundenen Mittelwerteverteilung der 3 Gruppen soll noch folgende Arbeit vorgestellt werden. In der Longitudinalstudie von Velakoulis und

Mitarbeitern fand sich folgendes interessante Ergebnis (Velakoulis et al., 2000) : Die Autoren verglichen die Hippocampusvolumina von 63 Ultra-Hoch-Risikoprobanden (das sind Probanden die zur stationären klinischen Beobachtung sind und die aufgrund von Verhaltensauffälligkeiten unter dem Verdacht stehen im nächsten Zeitraum eine schizophrene Psychose zu entwickeln) mit gesunden Kontrollen. Bei der ersten Untersuchung unterschieden sich diese Risikoprobanden von den Kontrollen durch ein vermindertes Hippocampusvolumen. Als dann 12 Monate später die Daten der Ultrahoch Risikogruppe aufgeteilt wurden in die Probanden, die tatsächlich eine Schizophrenie entwickelt hatten und die ,die psychosefrei blieben, fand sich das überraschende Ergebnis, daß die psychosefreien Risikoprobanden signifikante kleinere Volumina gegenüber den Kontrollen besessen hatten, während die Probanden die eine Schizophrenie entwickelt hatten, sich nicht von den Kontrollen unterschieden. Ein größeres Hippocampusvolumen ging also mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit, daß ein aktiver Prozess womöglich bei Krankheitsausbruch für die größeren Volumina verantwortlich ist. Sicherlich lassen sich solche Fragen mittels konventioneller MR-Volumetrie nicht klären, da sie nur eine rein makroskopische Beschreibung zu lassen. Hier könnten funktionelle MR-Untersuchungen weitere Aussagen zu lassen. Weiterhin sollte bedacht werden, daß regionale Hirnvolumina, vor allem da sie in Relation zum Gesamthirnvolumen bestimmt werden, keine statische Größe darstellen, sondern mit der Zeit fluktuierende Parameter sind, die in der Adoleszenz neben der Gehirnentwicklung zahlreichen anderen Einflussgrößen unterworfen sind, die das Volumen negativ wie positiv verändern können.

Die Ergebnisse bezüglich der thalamischen Volumina stützen die im obigen Teil gemachte Interpretation der medikamenteninduzierten Thalamushypertrophie in der Patientengruppe. Geht man davon aus, daß Schizophrene und Verwandte einen ähnlichen Genotyp teilen, so sprechen die größeren Thalamusvolumina bei den Patienten für eine umweltbedingte Genese, wie sie etwa in der Medikation bestehen könnte. Folgerichtig unterscheiden sich daher Verwandte und Kontrollen auch nicht untereinander. Bei der Suche nach den Gründen für den Unterschied im Thalamusvolumen von Schizophrenen und Verwandten in unserer Studie sollte man vor allem auf Faktoren achten, die nur bei den Schizophrenen zu finden sind .Das wären zum einem die psychotische Erkrankung selbst, dann die damit verbundenen Effekte von Therapie und Hospitalisierung und auch die mäßige Parallelisierung

bezüglich der Geschlechterverteilung in der Gruppe der Schizophrenen. Dabei stellen Vergrößerungen regionaler Hirnvolumina einen seltenen und schwierig zu interpretierenden Befund dar. Überhaupt ist der Vergleich von Patienten und Verwandten nur sinnvoll, wenn gleichzeitig Daten einer Kontrollgruppe vorliegen. Da die Möglichkeit besteht, daß Patienten und Verwandte sich volumetrisch nicht unterscheiden lassen, jedoch beide Gruppen pathologische Veränderungen besitzen. Dies lässt sich nur im Vergleich mit einer Kontrollgruppe feststellen. Daher existieren auch keine Studien, die sich mit einem Vergleich von Patienten und Verwandten begnügen, sondern meistens 3 Gruppen vergleichen oder sich auf den Vergleich von Verwandten und Kontrollen beschränken. Wie oben bereits erwähnt gibt es hierfür keine Studien, die den Thalamus an jugendlichen Risikoprobanden untersuchen. Die Literatur von Erwachsenen weist aber darauf hin, daß Verwandte wenn auch im geringeren Ausmaß Volumenminderungen im Thalamus besitzen (Staal et al., 1998; Lawrie et al., 2001).

6.4. Korrelation von Psychopathologie und regionalem Hirnvolumen

Keine der beiden untersuchten Hirnregionen zeigte auf irgendeiner Seite einen Zusammenhang ihrer Größe mit dem Ergebnis einer der drei psychopathologischen Summenscores.

Die Vorstellung, daß Veränderungen der Hirnstruktur Grundlage schizophrener Psychopathologie sein könnte kann bis auf Kraepelin zurückverfolgt werden (Kraepelin, 1919). Dieser vermutete, daß Abnormalitäten im Temporallappen Ursache für einen Symptomenkomplex seien, der heute als Positivsymptomatik bezeichnet würde, während Negativsymptomatik eher durch Veränderungen des Frontallappens hervorgerufen werden könnte. Die Untersuchung dieses Zusammenhangs war maßgeblich von der Entwicklung moderner Bildgebungsverfahren, sowie reliabler Messinventare zur standardisierten Messung der psychopathologischen Symptomatik abhängig. Sie sollten die Kraepelinschen Ansicht bestätigen. Bezüglich der Korrelation von Thalamus und Schweregrad der Psychopathologie finden sich widersprüchliche Ergebnisse. So zeigt sich bei Gilbert und Mitarbeitern kein Zusammenhang zwischen Volumen und Psychopathologie (Gilbert et al., 2001), während die Gruppe um Gur eine positive Korrelation zwischen Schweregrad positiver sowie negativer Symptome und Thalamusvolumen

dokumentieren konnte (Gur et al., 1998). Im Bereich limbischer Strukturen findet sich häufig ein Zusammenhang von positiver Symptomatik und Amygdala-Hippocampusvolumen (Bogerts et al., 1993; Flaum et al., 1995a; Fukuzako et al., 1996; Jacobsen et al., 1998; Matsumoto et al., 2001). Jedoch können auch hier Studien aufgeführt werden, die zu einem gegenteiligen Ergebnis gelangten (Jacobsen et al., 1996; Szeszko et al., 2003). Die Befundlandschaft stellt sich also auch hier als heterogen dar. Dies mag mit in der Tatsache begründet liegen, daß psychopathologische Symptome eine mit der Zeit fluktuierende Variable darstellen, das Gehirnvolumen zumindest bei Erwachsenen jedoch als relativ konstant anzusehen ist. Hier sollte auch wiederum auf die Besonderheit der jugendlichen Patienten hingewiesen werden, deren Hirnvolumina der noch stattfindenden Gehirnentwicklung untersteht. McCarley et al. vermuten darüber hinaus, daß obwohl in einer Vielzahl von MR-Volumetrie Studien psychopathologische Summenscores erhoben werden und wahrscheinlich korrelationsanalytische Untersuchungen angeschlossen werden, diese, im Sinne eines Rosenthal Effektes, nur bei signifikanten Ergebnissen publiziert werden und fehlende Zusammenhänge nicht benannt werden (McCarley et al., 1999).

Wie im oberen Abschnitt beschrieben, deutete das hier vorgelegte Ergebnis bezüglich der Amygdala-Hippocampus-Volumina eine initiale Aussparung mediotemporaler Strukturen für Veränderungen bei schizophrenen Patienten an, so daß ein Zusammenhang mit der Psychopathologie bei diesem Befund nicht zu erwarten war. Die Thalamushypertrophie scheint keine Auswirkung auf die Symptomatik der Patienten zu haben. Da die gemessene Thalamushypertrophie als medikamenteninduziert interpretiert wurde, wäre hier eine negative Korrelation zwischen Hirnvolumen und Psychopathologie zu erwarten gewesen, da mit zunehmender Neuroleptikadosierung die Symptomatik rückläufig, jedoch das Volumen steigen sollte. Dazu ist zu sagen, daß nicht alle Patienten im gleichen Maße auf Neuroleptika ansprechen, und daß interindividuelle Unterschiede in der Ausbildung der Hypertrophie bestehen, die sicherlich noch anderen, uns nicht bekannten Einflussgrößen unterstehen.

Darüber hinaus ist zu kritisieren, daß die verschiedenen Items der Scores SAPS und SANS nicht einer eigenen korrelationsanalytischen Untersuchung unterzogen wurden, was womöglich weitere Zusammenhänge hätte aufdecken können. Die Dokumentation der Einzelwerte ist im Rahmen der Datenerfassung leider versäumt worden.

6.5. Erkrankungsdauer und Hirnvolumen

Bei der Untersuchung von Thalamus bzw. Amygdala-Hippocampus-Volumen und Erkrankungsdauer konnte bei keiner der beiden Regionen ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Lediglich das Volumen des rechten Amygdala-Hippocampus-Komplex scheint negativ mit dem der Erkrankungsdauer zu korrelieren, was sich statistisch jedoch nur als Trend erwies.

Korrelationen von Erkrankungsdauer und Hirnvolumina nehmen neben Longitudinalstudien einen wichtigen Platz bei der Klärung der Frage ein, ob die morphologischen Gehirnveränderungen bei Schizophrenen progredienter oder eher statischer Natur sind. Die meisten Studien an Erwachsenen können keinen Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Veränderungen der verschiedensten Hirnregionen finden (Marsh et al., 1994; Whitworth et al., 1998). Wie aber oben bereits erwähnt, konnten diverse Longitudinalstudien mit adoleszenten Schizophrenen zwar durchaus fortschreitende Volumenminderungen vor allem im Thalamus, den Seitenventrikeln und temporalen Strukturen finden, diese folgen jedoch keinem linearen Verlauf und scheinen vor allem auf diesen besonderen Altersabschnitt begrenzt zu sein (Jacobsen et al., 1998; Rapoport et al., 1999; Giedd et al., 1999a; Giedd et al., 1999b).

Im oberen Abschnitt wurde die Möglichkeit beschrieben, daß unsere Patienten aufgrund ihres Alters womöglich kurz davor stehen, solche Volumenveränderungen im Amygdala-Hippocampus-Komplex zu erfahren. Der Zusammenhang des Volumen des rechten Amygdala-Hippocampus-Komplex und der Erkrankungsdauer verfehlte das statistische Signifikanzniveau mit $p = 0,074$ nur knapp. Hier stellt sich die Frage, ob sich in diesem Befund beginnende Veränderungen des Volumen niederschlagen, die so gering sind, daß sie im Gruppenvergleich statistisch nicht erkennbar waren, jedoch sich in der Korrelationsanalyse andeuten.

Die Tatsache, daß die gemessene Thalamushypertrophie statistisch nicht mit der Erkrankungsdauer zusammenhängt, stützt die Annahme, daß diese Veränderungen iatrogen bedingt sind, wenn auch ein fortschreitender Volumenverlust der Thalami bei Jugendlichen zu den häufigeren replizierten Befunden zählt (Frazier et al., 1996; Jacobsen et al., 1996; Rapoport et al., 1997; Dasari et al., 1999).

6.6. Einfluß des Geschlechts auf das regionale Gehirnvolumen

Das Interesse die Gehirnmorphologie von männlichen und weiblichen Schizophrenen zu vergleichen, ist durch auffällige klinische Unterschiede zwischen den Geschlechtern bedingt. So haben männliche Probanden einen deutlich früheren Erkrankungsbeginn (Lewine et al., 1991), bilden eine ausgeprägte Negativsymptomatik aus (Castle und Murray, 1991) und durchlaufen öfters schwerere Krankheitsverläufe, wobei sie ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie aufweisen (Seeman, 1986). Im Rahmen dessen werden auch die Einflüsse der Geschlechtshormone, vor allem der protektive Effekte von Östrogenen diskutiert, diese sollen womöglich für einen späteren Krankheitsbeginn bei Frauen verantwortlich sein. So zeigt sich beispielsweise am Rattengehirn, daß Östrogene die Synapsenaussprossung steigern (Woolley et al., 1996), während Androgene einen hemmenden Effekt auf die Synapsenbildung besitzen (Jordan et al., 1995). Des weiteren zeigen sich negative Korrelationen von Östrogenspiegel und Psychopathologie bei schizophrenen Patienten (Riecher-Rossler et al., 1994).

So werden im Rahmen hirnvolumetrischer Studien mögliche Geschlechtseinflüsse auf das Volumen untersucht. Leider sind die Ergebnisse recht widersprüchlich. Am besten untersucht sind hier die Seitenventrikel. Hier zeigt eine Reihe von Studien verstärkte Erweiterungen der Ventrikel bei männlichen Patienten (Flaum et al., 1990; Andreasen et al., 1994a; Andreasen et al., 1994b), genauso können jedoch Studien zitiert werden, die eine verstärkte Ventrikulomegalie bei weiblichen Patienten zeigen oder die keine Unterschiede finden konnten (Andreasen et al., 1982; Nasrallah et al., 1990; Gur et al., 1991; Gur et al., 1994).

Bezüglich der hier untersuchten Strukturen ist die Studienlage ähnlich inhomogen. Keine Veränderungen im Amygdala-Hippocampus-Komplex und Thalamus fanden beispielsweise (Hazlett et al., 1999; Ettinger et al., 2001; Csernansky et al., 2002; Sumich et al., 2002; Csernansky et al., 2004), jedoch zeigen mehrere Studien (Bogerts et al., 1990; Gilbert et al., 2001; Van Erp et al., 2002; Szeszko et al., 2003), daß durchaus Geschlechtseinflüsse auf diese Strukturen bestehen können.

In dieser Studie fand sich in keiner Probandengruppe ein signifikanter Volumenunterschied der untersuchten Gehirnregionen zwischen den Geschlechtern. Wie oben beschrieben ist dies durchaus im Konsens mit Teilen der Literatur. Dies erklärt sich möglicherweise dadurch, daß in der Gesamtstichprobe und in den einzelnen Probandengruppen das Geschlechterverhältnis nicht ausgewogen war und die

hirnvolumetrische Unterschiede zu minimal ausgeprägt sind, als daß sie sich bei solch kleinen Fallzahlen detektieren lassen. Dies stellt auch mit ein Problem der übrigen Studien dar. Wie in einer Übersichtarbeit von Nopoulos und Kollegen sich zeigte, hatten von 18 Studien keine einzige ein Männer/Frauen Verhältnis von 1. Dies mag mit ein Grund für diese Befundheterogenität sein (Nopoulos et al., 1997).

6.7. Methodische Aspekte

Die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse bleibt ohne eine kritische Betrachtung der verwendeten Messmethode unvollständig. Dies soll nun im folgenden geschehen.

Die in dieser Arbeit verwendete MR-Volumetrie stellt ein Verfahren zur quantitativen Beschreibung von Hirnregionen anhand ihrer Größe, Intensität, Form und Textur dar, die mittels der MR-Tomographie dargestellt werden. Dabei stellen die geringen Nebenwirkungen der MR-Technologie, ihre hohe Auflösung, der gute Gewebekontrast, die multplanare Darstellung und die Möglichkeit zur „in-vivo-Diagnostik“ in großen Gruppen, die wesentlichen Vorteile dieser Methode dar (Caviness et al., 1999).

Die in dieser Arbeit verwendete Darstellung der Gehirnstrukturen in kontinuierlichen Schichtdicken von 1mm ohne Lücken erlaubte eine präzise Abgrenzung der untersuchten Strukturen von dem umliegenden Gewebe, die verwendete Feldstärke von 1,5 Tesla bedingte ein optimales Signal/Rausch-Verhältnis, was einen wesentlichen Einfluß auf die Abbildungsqualität hat. Die Ortsauflösung mit 1mm war hoch. Bezüglich der Segmentierung, das heißt für die Abgrenzung der Struktur von seiner Umgebung, wurde das Verfahren der manuellen Markierung durch mehrere Experten gewählt, welches ein zeitaufwendiges, aber genaues Verfahren darstellt (Fiez et al., 2000). Dabei erfolgte die Umrandung der Hirnstrukturen nach standardisierten Messvorschriften, um die Vergleichbarkeit zu anderen Studien zu gewährleisten. Die Interrater-Realibilität für die einzelnen Strukturen waren gut (siehe auch Tabelle 4.3.) Die technischen Voraussetzung für die Bilddatenanalyse können daher nahezu als optimal bezeichnet werden. Trotzdem wird die Genauigkeit der Messung durch Teilvolumeneffekte und Isointensitäten der anatomischen Strukturen grundsätzlich begrenzt. Teilvolumeneffekte entstehen, wenn mehrere Materialien in

einem Volumenelement, auch Voxel genannt, enthalten sind. Dies führt zu Unsicherheiten, den Rand dieser Struktur zu bestimmen. Die Größe eines Voxel betrug bei unserer Auflösung beispielsweise 1mm^3 . Welchen Einfluß Teilvolumeneffekte auf das Messergebnis haben können, dazu beschreiben Tittgenmeyer und von Cramon ein eindrückliches Beispiel (Tittgenmeyer und von Cramon, 2004) : Ein Würfel mit einer Kantenlänge von 10 mm hat ein Volumen von 1000mm^3 , ein Würfel mit einer Kantenlänge von 11mm ein Volumen von 1331mm^3 , eine Randunsicherheit von nur einem halben Millimeter bewirkt also eine Zunahme des Volumens um 33% . Bedenkt man, daß die von uns gemessenen Volumina beispielsweise im Amygdala-Hippocampus-Komplex im Schnitt 4500mm^3 groß waren, so erkennt man das die Messung solch kleiner Strukturen durchaus mit einem großen Fehler behaftet sein können und sich damit zwangsläufig negativ auf die Genauigkeit der Methode auswirken. Ein weiteres Phänomen, welches Einfluss auf die Messung hat ist das der Isointensität. Eine Struktur kann nur dann genau erfasst werden, wenn sie sich klar von dem umliegenden Gewebe abgrenzt. Bei ähnlichen Dichtewerten fällt dies zunehmend schwer. Dies ist beispielsweise bei der Abgrenzung der Amygdala gegen den präpiriformen Kortex der Fall, so dass die Vermessung dieser Struktur maßgeblich von der Erfahrung des Bewerter und der Qualität der Messvorschrift abhängt (Lawrie und Abukmeil, 1998).

Eine kritische Bewertung von Stichprobengröße und Stichprobenauswahl erscheint wichtig, zumal die Merkmalsausprägung der zu messenden Volumenveränderungen bei schizophrenen Patienten einer großen Variabilität unterliegen; gleiches gilt für die interindividuelle Varianz der Hirnmorphologie der gesunden Kontrollen, welches sich in den Standardabweichungen der einzelnen Gruppen niederschlägt (Allen et al., 2002). Dies führt dazu, daß der Überlappungsbereich der Merkmalsausprägung zwischen Erkrankten und Gesunden groß ist und Unterschiede in der Merkmalsausprägung erst in größeren Stichprobenumfängen zu erkennen sind (Falkai et al., 2001). Unter diesem Blickwinkel erscheint vor allem die Gruppe der Schizophrenen mit $n=12$ als zu klein geraten. Der Wunsch nach größeren Stichprobenumfängen steht daher im Gegensatz zur der arbeits- und -zeitintensiven manuellen Segmentierung, so dass hier automatisierte Methode zunehmend in Betracht gezogen werden sollten.

Des weiteren gibt es verschiedene Faktoren, welche die Gehirngröße beeinflussen und die nur zum Teil mittels Parallelisierung der Gruppen zu eliminieren sind. In

dieser Studie erfolgte eine Parallelisierung der Gruppen für Alter, Geschlecht und Händigkeit. Wünschenswert wäre sicherlich noch eine Berücksichtigung von sozioökonomischen Status und Intelligenz gewesen, da diese erwiesenermaßen einen Einfluss auf die Gehirngröße besitzen (Pearlson et al., 1989; Andreasen et al., 1993). Die Parallelisierung nach Alter erfolgte um mögliche Unterschiede in der Entwicklung zu kontrollieren. Jedoch zeigt sich in der körperlichen und geistigen Entwicklung von Kindern und Jugendlichen eine erhebliche zeitliche Variabilität, so dass diese Einflussgröße mittels einer Einteilung nach Entwicklungsstadien, beispielsweise nach Tanner, besser hätte kontrolliert werden können. Bezüglich der Parallelisierung des Geschlechtseinflusses ist die Probandengruppe der Schizophrenen mit einem Jungen/Mädchen-Verhältnis von 8/4 nur mäßig geglückt. Daneben gibt es jedoch eine Vielzahl von Störgrößen, die das Gehirnvolumen verändern können und die keinen ursächlichen Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Schizophrenie haben, jedoch zugegebenermaßen schwer zu kontrollieren sind. Sie sollen trotzdem hier benannt werden, da auch sie die Aussagekraft der Ergebnisse limitieren können. Zu diesen zählen beispielsweise der Hydrationsstatus des Patienten (Duning und Streinräter, 2003), der Glukosespiegel im Blut (Stonestreet et al., 2004), eine Reihe von Medikamenten wie Lithium (Doraiswamy et al., 1991; Chakos et al. 1994), Paroxetin (Gilbert et al., 2000), typische Neuroleptika (Chakos et al., 1994), Kortikosteroide (Gordon, 1980), und Wachstumshormone (Denton et al., 2000), Perfusionsänderungen im Gehirn selbst und hormonelle Veränderungen, z.B. durch Fehlernährung oder im Rahmen des Menstruationszyklus (Grant et al., 1988; Blatter, 1996).

Alle in diesem Abschnitt beschriebenen Faktoren haben einen Einfluss auf das Messergebnis und erhöhen seine Varianz, darüber hinaus belegen sie aber auch eindrücklich wie genau mittels manueller Segmentierung Volumenveränderungen im Gehirn des Menschen erfasst werden können.

7. Schlussfolgerung

Die wesentlichen Implikationen, die von dieser Arbeit ausgehen, sollen für Forschung und Klinik getrennt dargestellt werden.

Da dies die einzige Studie bisher war, die das Thalamus und Amygdala-Hippocampus-Volumen bei jugendlichen Verwandten von schizophrenen Patienten

untersuchte, besteht hier Bedarf, diese Ergebnisse in weiteren Studien anhand von größeren Stichproben, die sorgfältig für Einflussgrößen zu parallelisieren sind, zu replizieren. Das Ergebnis dieser Arbeit deutet daraufhin, daß sich Veränderungen in Strukturen des limbischen Systems bei jugendliche Schizophrenen weniger im Krankheitsverlauf als im Rahmen der Gehirnentwicklung einstellen. Dies spricht dafür, bei Studien mit Jugendlichen deren möglichen Entwicklungsstand mit einzubeziehen. Das Alter erscheint hierbei als nur ein unzureichender Parameter, da die somatische und kognitive Entwicklung von Heranwachsenden einer großen zeitlichen Variabilität unterliegt. Um dem gerecht zu werden, sollten die Probanden beispielsweise nach der Stadieneinteilung nach Tanner beurteilt werden, um so eine bessere Vergleichbarkeit des Entwicklungsstandes der Probanden zu erzielen. Weiterhin scheint es wichtig zu betonen, daß verstärkt Longitudinalstudien im Kinder und Jugendbereich angestrebt werden sollten. Die hier erhobenen Befunde stellen nur eine Momentaufnahme des Gehirns dar und werden im wesentlichen in ihrer Interpretation durch Entwicklungseinflüsse limitiert, die nicht unterschätzt werden dürfen. Da Störungen der Hirnentwicklung bei schizophrenen Patienten als wesentliches pathophysiologisches Konzept der Erkrankung diskutiert werden, sollte versucht werden diese mit Longitudinalstudien weiter zu beobachten. Eine Volumenminderung im linken Amygdala-Hippocampus-Komplex bei Verwandten wurde in dieser Arbeit als möglicher Risikofaktor einer schizophrenen Psychose gewertet. Hierzu scheint es sinnvoll den weiteren Verlauf dieser Risikoprobanden, in Hirnvolumen und klinischem Bild in Longitudinalstudien zu beobachten, erlaubt dies doch eine bessere Einordnung der gefunden Ergebnisse in dieser Gruppe. Genauere Kenntnisse über die physiologische Gehirnentwicklung in Pubertät und Adoleszenz ist von Nöten, um etwaige Abweichungen vom Normalen zu erkennen. Daher sollten große Kollektive von gesunden Probanden MR-volumetrisch untersucht werden, um mögliche Normwerte der Gehirnentwicklung festzulegen.

Was lässt sich für den klinischen Bereich an Konsequenzen ziehen? Die hier gemessene Volumenminderung im linken Amygdala-Hippocampus-Komplex bei Verwandte von schizophrenen Patienten stellt eine möglichen Marker für das Erkrankungsrisiko dar. Des weiteren stellt eine früh einsetzende antipsychotische Therapie, mit einen Faktor dar, der den weiteren Krankheitsverlauf positiv beeinflusst. Es besteht also ein klinisches Interesse für eine Früherkennung der schizophrenen Psychosen. Ob MR-Volumetrische Studien einen Beitrag zur

Früherkennungsdiagnostik bei schizophrenen Psychose erfüllen können, war nicht Ziel und Thema dieser Arbeit, dies soll trotzdem im Folgenden kurz diskutiert werden. Wie oben ausgeführt, lassen sich die Volumenunterschiede aufgrund der Effektstärke nur in gruppenstatistischen Zusammenhängen dokumentieren; für Einzelfallzuordnungen sind die volumetrischen Unterschiede zu gering ausgeprägt und liegen meist innerhalb der Normvarianz von Gesunden. Weiterhin konnten Studien zeigen, daß Veränderungen der Hirnstruktur auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Depression oder Angsterkrankungen vorkommen (Shah et al., 1998; McEwan, 1998; Bremner et al., 2000), diese Veränderungen also nicht automatisch auf eine schizophrenen Psychose schließen lassen. Darüber hinaus kann die einfache und deutlich kostengünstigere Erhebung der Familienanamnese auch eine Risikoabschätzung zulassen, die sogar eine statistische Aussage bezüglich des Erkrankungsrisiko zulässt. (siehe auch hierzu Abbildung 2.1.). Es ist also davon aus zu gehen, daß die Diagnose der Schizophrenie wahrscheinlich noch lange in der Hand des klinisch versierten Arztes liegen wird. Jedoch könnte die Aufklärung über Frühsymptome der schizophrenen Psychosen, die Sensibilität und das Verständnis in der Bevölkerung für diese schwere psychiatrische Erkrankung erhöhen und eine frühere ärztliche Intervention möglich machen.

8.Literaturverzeichnis

- Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE, Jr., Jones EG. 1993. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry*, 50 (3):178-187.
- Allen JS, Damasio H, Grabowski TJ. 2002. normal neuroanatomical variation in human brain. *Am J Phys Anthropol*. 118 (4):341-58
- Altshuler LL, Conrad A, Kovelman JA, Scheibel A. 1987. Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia. A controlled neurohistologic study of the Yakovlev collection. *Arch Gen Psychiatry*, 44 (12):1094-1098.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. 1998. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry*, 55 (7):663-664.
- Alzheimer A. 1897. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Hirnrinde und zur anatomischen Grundlage einiger Psychosen. *Msschr Psychiat Neurol*, 2:82-120.
- Anderson JE, Wible CG, McCarley RW, Jakab M, Kasai K, Shenton ME. 2002. An MRI study of temporal lobe abnormalities and negative symptoms in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 58(2-3):123-34.
- Andreasen NC. 1983. The Scale for the Assessment of negative Symptoms Iowa: University of Iowa.
- Andreasen NC. 1984. The Scale for the Assessment of positive Symptoms (SAPS) Iowa: University of Iowa.
- Andreasen NC. 1997. The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 42 (1):27-33.
- Andreasen NC, Smith MR, Jacoby CG, Dennert JW, Olsen SA. 1982. Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. *Am J Psychiatry*, 139 (3):292-296.
- Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW, 2nd, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, Ziebell S. 1990. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*, 47 (1):35-44.
- Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, 2nd, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. 1992. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*, 49 (12):943-958.

- Andreasen NC, Flaum M, Swayze V, 2nd, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT. 1993. Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am J Psychiatry*, 150 (1):130-134.
- Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S, Miller D, Gupta S, Swayze V, Flaum M. 1994a. Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 384:51-59.
- Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V, 2nd, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT. 1994b. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Jama*, 272 (22):1763-1769.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD. 1996. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93 (18):9985-9990.
- Arciniegas D, Rojas DC, Teale P, Sheeder J, Sandberg E, Reite M. 1999. The thalamus and the schizophrenia phenotype: failure to replicate reduced volume. *Biol Psychiatry*, 45 (10):1329-1335.
- Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. 1991. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (7):625-632.
- Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ. 1995. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry*, 152 (5):738-748.
- Arnold SE, Ruschinsky DD, Han LY. 1997. Further evidence of abnormal cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia using spatial point pattern analyses. *Biol Psychiatry*, 42 (8):639-647.
- Asarnow JR, Thompson MC, Goldstein MJ. 1994. Childhood-onset schizophrenia: a followup study. *Schizophr Bull*, 20 (4):599-617.
- Bailer J, Brauer W, Rey ER. 1996. Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia: results of a prospective study. *Acta Psychiatr Scand*, 93 (5):368-377.
- Barta PE, Powers RE, Aylward EH, Chase GA, Harris GJ, Rabins PV, Tune LE, Pearlson GD. 1997. Quantitative MRI volume changes in late onset schizophrenia and Alzheimer's disease compared to normal controls. *Psychiatry Res*, 68 (2-3):65-75.
- Becker T, Elmer K, Schneider F, Schneider M, Grodd W, Bartels M, Heckers S, Beckmann H. 1996. Confirmation of reduced temporal limbic structure volume on magnetic resonance imaging in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 67 (2):135-143.

- Benes FM. 1993. Neurobiological investigations in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Schizophr Bull*, 19 (3):537-549.
- Benes FM, Paskevich PA, Davidson J, Domesick VB. 1985. The effects of haloperidol on synaptic patterns in the rat striatum. *Brain Res*, 329 (1-2):265-273.
- Benes FM, Sorensen I, Bird ED. 1991. Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 17 (4):597-608.
- Benes FM, Turtle M, Kahn Y, Farol P. 1994. Myelination of a key relay zone of the Hippocampus during childhood, adolescence and adulthood. *Arch Gen Psychiatry*, 51:477-484.
- Beratis S, Gabriel J, Hoidas S. 1994. Age at onset in subtypes of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull*, 20 (2):287-296.
- Birchwood M, McGorry P, Jackson H. 1997. Early intervention in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 170:2-5.
- Blatter D. 1996. MR methods of measuring changes in brain and cerebrospinal fluid volume with age and menstrual cycle-reply. *Am J Neuroradiol*, 17:1199-1200.
- Blennow K, Davidsson P, Gottfries CG, Ekman R, Heilig M. 1996. Synaptic degeneration in thalamus in schizophrenia. *Lancet*, 348 (9028):692-693.
- Bleuler E. 1911. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg G, Hrsg. *Handbuch der Psychiatrie* Teil 4. Aufl. Leipzig: Deuticke, p.230.
- Bogerts B. 1997. The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr Bull*, 23 (3):423-435.
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. 1990. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 35 (1):1-13.
- Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Johns C, Masiar S. 1993. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 33 (4):236-246.
- Braak H, Braak E, Yilmazer D, Bohl J. 1996. Functional anatomy of human hippocampal formation and related structures. *J Child Neurol*, 11 (4):265-275.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH. 2000. hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157:115-118.
- Browning MD, Dudek EM, Rapier JL, Leonard S, Freedman R. 1993. Significant reductions in synapsin but not synaptophysin specific activity in the brains of some schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 34 (8):529-535.

- Bryant NL, Buchanan RW, Vlarar K, Breier A, Rothman M. 1999. Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry*, 156 (4):603-609.
- Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Elkashef A, Munson RC, Gellad F, Carpenter WT, Jr. 1993. Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 150 (1):59-65.
- Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY, Abel L, Chin S, Najafi A, Haier RJ, Wu J, Bunney WE, Jr. 1996. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153 (2):191-199.
- Burd L, Kerbeshian J. 1987. A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 26 (3):347-350.
- Cahn W, Pol HE, Bongers M, Schnack HG, Mandl RC, Van Haren NE, Durston S, Koning H, Van Der Linden JA, Kahn RS. 2002. Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br J Psychiatry Suppl.* 43:s66-72.
- Caldwell CB, Gottesman II. 1990. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull*, 16 (4):571-589.
- Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG. 2002. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (1):35-41.
- Castle DJ, Murray RM. 1991. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med*, 21 (3):565-575.
- Caviness VS, Jr., Lange NT, Makris N, Herbert MR, Kennedy DN. 1999. MRI-based brain volumetrics: emergence of a developmental brain science. *Brain Dev*, 21 (5):289-295.
- Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M. 1994. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 151 (10):1430-1436.
- Chatterjee L. 2000. A comprehensive review. Aufl. Cambridge (UK): Cambridge University Press.
- Ciampi L. 1982. Affektlogik über die Struktur der Psyche und ihre Entwicklung. Aufl. Stuttgart: Klett Cotta.
- Ciampi L. 1991. Affect logic and schizophrenia. Aufl. Heidelberg: Springer.
- Clark AF, Lewis SW. 1998. Treatment of schizophrenia in childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*, 39 (8):1071-1081.

- Colombo C, Abbruzzese M, Livian S, Scotti G, Locatelli M, Bonfanti A, Scarone S. 1993. Memory functions and temporal-limbic morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 50 (1):45-56.
- Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB. 1991. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (5):413-417.
- Cooper SJ. 1992. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Br J Psychiatry*, 161:394-396.
- Copolov D, Velakoulis D, McGorry P, Carina M, Yung A, Rees S, Jackson G, Rehn A, Brewer W, Pantelis C. 2000. Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*, 31 (2-3):157-165.
- Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, Harris MJ, Jeste DV. 1995. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in late-life schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152 (3):447-449.
- Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. 1999. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol*, 11 (3):487-508.
- Csernansky JG, Wang L, Jones D, Rastogi-Cruz D, Posener JA, Heydebrand G, Miller JP, Miller MI. 2002. Hippocampal deformities in schizophrenia characterized by high dimensional brain mapping. *Am J Psychiatry*, 159 (12):2000-2006.
- Csernansky JG, Schindler MK, Splinter NR, Wang L, Gado M, Selemon LD, Rastogi-Cruz D, Posener JA, Thompson PA, Miller MI. 2004. Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161 (5):896-902.
- Danos P, Baumann B, Bernstein HG, Franz M, Stauch R, Northoff G, Krell D, Falkai P, Bogerts B. 1998. Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons. *Psychiatry Res*, 82 (1):1-10.
- Dasari M, Friedman L, Jesberger J, Stuve TA, Findling RL, Swales TP, Schulz SC. 1999. A magnetic resonance imaging study of thalamic area in adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy controls. *Psychiatry Res*, 91 (3):155-162.
- Davidsson P, Gottfries J, Bogdanovic N, Ekman R, Karlsson I, Gottfries CG, Blennow K. 1999. The synaptic-vesicle-specific proteins rab3a and synaptophysin are reduced in thalamus and related cortical brain regions in schizophrenic brains. *Schizophr Res*, 40 (1):23-29.
- Davis KL, Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Spiegel-Cohen J, Metzger M, Frecska E, Keefe RS, Powchik P. 1998. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 43 (11):783-793.

- Davis M. 1997. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9 (3):382-402.
- Degreef G, Ashtari M, Wu HW, Borenstein M, Geisler S, Lieberman J. 1991. Follow up MRI study in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 5 (3):204-206.
- Deicken RF, Pegues M, Amend D. 1999. Reduced hippocampal N-acetylaspartate without volume loss in schizophrenia. *Schizophr Res*, 37 (3):217-223.
- DeLisi LE, Stritzke P, Riordan H, Holan V, Boccio A, Kushner M, McClelland J, Van Eyl O, Anand A. 1992. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome. *Biol Psychiatry*, 31 (3):241-254.
- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. 1997. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 74 (3):129-140.
- Denton ER, Holden M, Christ E, Jarosz JM, Russell-Jones D, Goodey J, Cox TC, Hill DL. 2000. The identification of cerebral volume changes in treated growth hormone-deficient adults using serial 3D MR image processing. *J Comput Assist Tomogr*, 24 (1):139-145.
- Doraiswamy PM, Krishnan KR, Boyko OB. 1991. Pituitary abnormalities in eating disorders: further evidence from MRI studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 15:351-356
- Duning T KT, Streinräter O. 2003. Fluid Intake affects brain volume: a possible confounder in the assesment of brain atrophy. *Aktuelle Neurol*, 30:511.
- Eastwood SL, Harrison PJ. 1995. Decreased synaptophysin in the medial temporal lobe in schizophrenia demonstrated using immunoautoradiography. *Neuroscience*, 69 (2):339-343.
- Eastwood SL, Harrison PJ. 1998. Hippocampal and cortical growth-associated protein-43 messenger RNA in schizophrenia. *Neuroscience*, 86 (2):437-448.
- Eastwood SL, Harrison PJ. 1999. Detection and quantification of hippocampal synaptophysin messenger RNA in schizophrenia using autoclaved, formalin-fixed, paraffin wax-embedded sections. *Neuroscience*, 93 (1):99-106.
- Egan MF, Duncan CC, Suddath RL, Kirch DG, Mirsky AF, Wyatt RJ. 1994. Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 11 (3):259-271.
- Eggers C. 1973. [Variations in the course of infantile and prepubertal schizophrenias]. *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser*, 9:1-250.

- Eggers C. 1978. Course and prognosis of childhood schizophrenia. *J Autism Child Schizophr*, 8 (1):21-36.
- Eggers C, Bunk D. 1997. The long-term course of childhood-onset schizophrenia: a 42-year followup. *Schizophr Bull*, 23 (1):105-117.
- Elkashef AM, Buchanan RW, Gellad F, Munson RC, Breier A. 1994. Basal ganglia pathology in schizophrenia and tardive dyskinesia: an MRI quantitative study. *Am J Psychiatry*, 151 (5):752-755.
- Ettinger U, Chitnis XA, Kumari V, Fannon DG, Sumich AL, O'Ceallaigh S, Doku VC, Sharma T. 2001. Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, 158 (1):116-118.
- Falkai P, Bogerts B, Rozumek M. 1988. Limbic pathology in schizophrenia: the entorhinal region--a morphometric study. *Biol Psychiatry*, 24 (5):515-521.
- Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG. 2000. Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry*, 47 (11):937-943.
- Falkai P, Vogeley K, Maier W. 2001. [Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder]. *Nervenarzt*, 72 (5):331-341.
- Fatemi SH, Earle JA, Stary JM, Lee S, Sedgewick J. 2001. Altered levels of the synaptosomal associated protein SNAP-25 in hippocampus of subjects with mood disorders and schizophrenia. *Neuroreport*, 12 (15):3257-3262.
- Feer H. 1994. Schizophrenie. Von der Klinik zur Pathophysiologie. Aufl. Stuttgart, Germany: Enke.
- Feinberg I. 1982. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17 (4):319-334.
- Feinberg I. 1997. Schizophrenia as a emergent disorder of late brain maturation. In: Murray MSKRM, Hrsg. *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Aufl. Cambridge: Cambridge University Press, pp237-252.
- Fiez JA, Damasio H, Grabowski TJ. 2000. Lesion segmentation and manual warping to a reference brain: intra- and interobserver reliability. *Hum Brain Mapp*, 9 (4):192-211.
- Flaum M, Arndt S, Andreasen NC. 1990. The role of gender in studies of ventricle enlargement in schizophrenia: a predominantly male effect. *Am J Psychiatry*, 147 (10):1327-1332.
- Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW, 2nd, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. 1995a. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res*, 29 (4):261-276.

- Flaum M, Swayze VW, 2nd, O'Leary DS, Yuh WT, Ehrhardt JC, Arndt SV, Andreasen NC. 1995b. Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 152 (5):704-714.
- Foerster A, Lewis S, Owen M, Murray R. 1991a. Pre-morbid adjustment and personality in psychosis. Effects of sex and diagnosis. *Br J Psychiatry*, 158:171-176.
- Foerster A, Lewis SW, Owen MJ, Murray RM. 1991b. Low birth weight and a family history of schizophrenia predict poor premorbid functioning in psychosis. *Schizophr Res*, 5 (1):13-20.
- Frazier JA, Giedd JN, Hamburger SD, Albus KE, Kaysen D, Vaituzis AC, Rajapakse JC, Lenane MC, McKenna K, Jacobsen LK, Gordon CT, Breier A, Rapoport JL. 1996. Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 53 (7):617-624.
- Frith C, Rees G, Friston K. 1998. Psychosis and the experience of self. Brain systems underlying self-monitoring. *Ann N Y Acad Sci*, 843:170-178.
- Fukuzako H, Fukazako T, Hashiguchi T, Hokazono Y, Takeuchi K, Hirakawa K, Ueyama K, Takigawa M, Kajiya Y, Nakajo M, Fujimoto T. 1996. Reduction in hippocampal formation volume is caused mainly by its shortening in chronic schizophrenia: assessment by MRI. *Biol Psychiatry*, 39 (11):938-945.
- Gabrieli JD, Brewer JB, Poldrack RA. 1998. Images of medial temporal lobe functions in human learning and memory. *Neurobiol Learn Mem*, 70 (1-2):275-283.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. 1999a. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*, 2 (10):861-863.
- Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, Castellanos FX, Vaituzis AC, Fernandez T, Hamburger SD, Liu H, Nelson J, Bedwell J, Tran L, Lenane M, Nicolson R, Rapoport JL. 1999b. Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. *Biol Psychiatry*, 46 (7):892-898.
- Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS. 1999. Decrease in thalamic volume of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 57:449-456
- Gilbert AR, Rosenberg DR, Harenski K, Spencer S, Sweeney JA, Keshavan MS. 2001. Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 (4):618-624.
- Gogtay N, Sporn A, Clasen LS, Greenstein D, Giedd JN, Lenane M, Gochman PA, Zijdenbos A, Rapoport JL. 2003. Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (3):569-571.

- Gordon N. 1980. Apparent cerebral atrophy in patients on treatment with steroids. *Dev Med Child Neurol*, 22 (4):502-506.
- Gottesman II, Bertelsen A. 1989. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (10):867-872.
- Grant R, Condon B, Lawrence A, Hadley DM, Patterson J, Bone I, Teasdale GM. 1988. Is cranial CSF volume under hormonal influence? An MR study. *J Comput Assist Tomogr*, 12 (1):36-39.
- Greenwood R, Bhalla A, Gordon A, Roberts J. 1983. Behaviour disturbances during recovery from herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46 (9):809-817.
- Gur RE, Mozley PD, Resnick SM, Shtasel D, Kohn M, Zimmerman R, Herman G, Atlas S, Grossman R, Erwin R. 1991. Magnetic resonance imaging in schizophrenia. I. Volumetric analysis of brain and cerebrospinal fluid. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (5):407-412.
- Gur RE, Mozley PD, Shtasel DL, Cannon TD, Gallacher F, Turetsky B, Grossman R, Gur RC. 1994. Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume. *Am J Psychiatry*, 151 (3):343-350.
- Gur RE, Maany V, Mozley PD, Swanson C, Bilker W, Gur RC. 1998. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155 (12):1711-1717.
- Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, Finkelman C, Maany V, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. 2000. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (8):769-775.
- Hafner H, Maurer K, Loffler W, Fatkenheuer B, an der Heiden W, Riecher-Rossler A, Behrens S, Gattaz WF. 1994. The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry Suppl*, (23):29-38.
- Hafner H, an der Heiden W. 1997. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 42 (2):139-151.
- Hafner H, Maurer K, Loffler W, an der Heiden W, Munk-Jorgensen P, Hambrecht M, Riecher-Rossler A. 1998. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33 (8):380-386.
- Harrison PJ 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- Harvey I, Ron MA, Du Boulay G, Wicks D, Lewis SW, Murray RM. 1993. Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychol Med*, 23 (3):591-604.

- Havermans R, Honig A, Vuurman EF, Krabbendam L, Wilmink J, Lamers T, Verheeecke CJ, Jolles J, Romme MA, van Praag HM. 1999. A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr Res*, 38 (2-3):151-158.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Byne W, Wei TC, Spiegel-Cohen J, Geneve C, Kinderlehrer R, Haznedar MM, Shihabuddin L, Siever LJ. 1999. Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. *Am J Psychiatry*, 156 (8):1190-1199.
- Hemsley DR. 1987. An experimental psychological model for schizophrenia. In: Häfner G, Janzarik, Hrsg. *Search for the Causes of Schizophrenia*. Aufl. Berlin, Germany: Springer-Verlag, pp 179-188.
- Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, Kisler T, Arakaki H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW. 1998. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry*, 155 (10):1384-1391.
- Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, Kikinis R, Levitt JJ, Metcalf D, Wible CG, O'Donnell BF, Jolesz FA, McCarley RW. 1995. Caudate, putamen, and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Res*, 61 (4):209-229.
- Hollister JM, Laing P, Mednick SA. 1996. Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Arch Gen Psychiatry*, 53 (1):19-24.
- Hultman CM, Ohman A, Cnattingius S, Wieselgren IM, Lindstrom LH. 1997. Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 170:128-133.
- Huttenlocher PR. 1979. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163 (2):195-205.
- Huttenlocher PR, de Courten C. 1987. The development of synapses in striate cortex of man. *Human Neurobiology*, 6:1-9.
- Jablensky A. 1995. Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev*, 17 (1):10-20.
- Jacobi WWH. 1927. Encephalographische Studien an chronisch Schizophrenen. *Arch Psychiatry Nervenkrankheiten*, 81 (299).
- Jacobsen LK, Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Rajapakse JC, Frazier JA, Kaysen D, Lenane MC, McKenna K, Gordon CT, Rapoport JL. 1996. Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153 (3):355-361.

- Jacobsen LK, Rapoport JL. 1998. Research update: childhood-onset schizophrenia: implications of clinical and neurobiological research. *J Child Psychol Psychiatry*, 39 (1):101-113.
- Jacobsen LK, Giedd JN, Castellanos FX, Vaituzis AC, Hamburger SD, Kumra S, Lenane MC, Rapoport JL. 1998. Progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155 (5):678-685.
- Jakob H, Beckmann H. 1986. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm*, 65 (3-4):303-326.
- James AC, Javaloyes A, James S, Smith DM. 2002. Evidence for non-progressive changes in adolescent-onset schizophrenia: follow-up magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*, 180:339-344.
- Jaskiw GE, Juliano DM, Goldberg TE, Hertzman M, Urow-Hamell E, Weinberger DR. 1994. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study. *Schizophr Res*, 14 (1):23-28.
- Jernigan TL, Zisook S, Heaton RK, Moranville JT, Hesselink JR, Braff DL. 1991. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (10):881-890.
- Jernigan TL TD, Tallai PA. 1991. Maturation fo the human Cerebrum during adolescence. *Brain*, 114:2037-2049.
- Jeste DV, Lohr JB. 1989. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (11):1019-1024.
- Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. 1976. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2 (7992):924-926.
- Jones EG. 1985. *The Thalamus*. Aufl. New-York London: Plenum Press.
- Jones EG. 1997. Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 23 (3):483-501.
- Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. 1994. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344 (8934):1398-1402.
- Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. 1998. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry*, 155 (3):355-364.
- Jordan CL, Watamura S, Arnold AP. 1995. Androgenic, not estrogenic, steroids alter neuromuscular synapse elimination in the rat levator ani. *Brain Res Dev Brain Res*, 84 (2):215-224.

- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. 2003. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 160(1):156-64.
- Kawasaki Y, Maeda Y, Urata K, Higashima M, Yamaguchi N, Suzuki M, Takashima T, Ide Y. 1993. A quantitative magnetic resonance imaging study of patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242 (5):268-272.
- Kendell RE, Juszczak E, Cole SK. 1996. Obstetric complications and schizophrenia: a case control study based on standardised obstetric records. *Br J Psychiatry*, 168 (5):556-561.
- Kendler KS. 1989. Limitations of the ratio of concordance rates in monozygotic and dizygotic twins. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (5):477-478.
- Kendler KS, Sham PC, MacLean CJ. 1997. The determinants of parenting: an epidemiological, multi-informant, retrospective study. *Psychol Med*, 27 (3):549-563.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK. 1994. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*, 51 (6):442-455.
- Kovelman JA, Scheibel AB. 1984. A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 19 (12):1601-1621.
- Kraepelin E. 1919. *Dementia praecox*. Aufl. New York: Barclay&Barclay,Churchill Livingstone Inc.
- Lawrie SM, Abukmeil SS. 1998. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 172:110-120.
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, Rimmington JE, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC. 1999. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353 (9146):30-33.
- Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P, Best JJ, Owens DG, Johnstone EC. 2001. Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49 (10):811-823.
- Ledoux JE. 1992. Emotion and the Amygdala. In: Aggleton JP, Hrsg. *The Amygdala*. Aufl. New York - Toronto: Wiley-Liss, pp 339-351.

- Levitt JG, Blanton RE, Caplan R, Asarnow R, Guthrie D, Toga AW, Capetillo-Cunliffe L, McCracken JT. 2001. Medial temporal lobe in childhood-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*, 108 (1):17-27.
- Lewine R, Flashman L, Gulley L, Beardsley S, Wasserman A, Lucas M, Risch SC. 1991. Sexual dimorphism in corpus callosum and schizophrenia. *Schizophr Res*, 4 (1):63-64.
- Lieberman JA. 1999. Is Schizophrenia a neurodegenerative Disorder? A Clinical and Neurobiological Perspective. *Biol Psychiatry*, 46:729-739
- Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. 1997. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*, 17 (4):205-229.
- Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R. 2001a. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49 (6):487-499.
- Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. 2001b. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*, 50 (11):884-897.
- Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S. 1999. [Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings]. *Nervenarzt*, 70 (11):955-969.
- Marsh L, Suddath RL, Higgins N, Weinberger DR. 1994. Medial temporal lobe structures in schizophrenia: relationship of size to duration of illness. *Schizophr Res*, 11 (3):225-238.
- Marsh L, Harris D, Lim KO, Beal M, Hoff AL, Minn K, Csernansky JG, DeMent S, Faustman WO, Sullivan EV, Pfefferbaum A. 1997. Structural magnetic resonance imaging abnormalities in men with severe chronic schizophrenia and an early age at clinical onset. *Arch Gen Psychiatry*, 54 (12):1104-1112.
- Marsh L, Lim KO, Hoff AL, Harris D, Beal M, Minn K, Faustman WO, Csernansky JG, Sullivan EV, Pfefferbaum A. 1999. Severity of schizophrenia and magnetic resonance imaging abnormalities: a comparison of state and veterans hospital patients. *Biol Psychiatry*, 45 (1):49-61.
- Matsumoto H, Simmons A, Williams S, Pipe R, Murray R, Frangou S. 2001. Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49 (10):824-831.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. 1999. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45 (9):1099-1119.
- McEwen BS. 1998. Stress, Adaptation and Disease. allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 45: 840 33-44

- McGlashan TH. 1988. A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14 (4):515-542.
- McGorry PD, McFarlane C, Patton GC, Bell R, Hibbert ME, Jackson HJ, Bowes G. 1995. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand*, 92 (4):241-249.
- McGue M, Gottesman II. 1991. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 240 (3):174-181.
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. 1988. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*, 45 (2):189-192.
- Mesulam MM. 1986. Patterns in behavioral neuroanatomy: Association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: Mesulam MM, Hrsg. *Principles of Behavioral Neurology*. Aufl. Philadelphia, PA: Davis, pp 1-70.
- Miller R. 1989. Schizophrenia as a progressive disorder: relations to EEG, CT, neuropathological and other evidence. *Prog Neurobiol*, 33 (1):17-44.
- Millner R. 1992. Cortico-Hippocampal Interplay and the Representation of Contexts in the Brain. In: Hrsg. Aufl. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1992.
- Mulder DW. 1952. Psychiatric symptoms associated with lesions of the temporal lobe. *Journal of the American Medical Association*, 150:173-176.
- Murray RM, Lewis SW. 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295 (6600):681-682.
- Nair TR, Christensen JD, Kingsbury SJ, Kumar NG, Terry WM, Garver DL. 1997. Progression of cerebroventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 74 (3):141-150.
- Nasrallah HA, Schwarzkopf SB, Olson SC, Coffman JA. 1990. Gender differences in schizophrenia on MRI brain scans. *Schizophr Bull*, 16 (2):205-210.
- Nasrallah HA. 1991. *Handbook of Schizophrenia*. Aufl. Amsterdam: Elsevier.
- Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, Klosterkötter J. 2000. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Res*, 99 (2):93-110.
- Nieuwenhuis R, Voogd J, van Huizen Chr. 1991. *Das Zentralnervensystem des Menschen*. In: Hrsg. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, pp 305-379.
- Nopoulos P, Flaum M, Andreasen NC. 1997. Sex Differences in Brain Morphology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154:1648-1654.

- Ohnuma T, Kimura M, Takahashi T, Iwamoto N, Arai H. 1997. A magnetic resonance imaging study in first-episode disorganized-type patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 51 (1):9-15.
- Ohye C. 1990. Thalamus. In: Paxinos G, Hrsg. the human nervous system. Aufl. San Diego, New-York: Academic Press, pp439-468.
- Pakkenberg B. 1990. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 47 (11):1023-1028.
- Pakkenberg B. 1992. The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics. *Schizophr Res*, 7 (2):95-100.
- Palkovits M and Zaborsky L. 1979. Neural connections of the hypothalamus. In: Morgane P, Hrsg. *Anatomy of the Hypothalamus*. Aufl. New-York, NY: Decker, pp379--509.
- Pearlson GD, Kim WS, Kubos KL, Moberg PJ, Jayaram G, Bascom MJ, Chase GA, Goldfinger AD, Tune LE. 1989. Ventricle-brain ratio, computed tomographic density, and brain area in 50 schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (8):690-697.
- Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, Federman EB, Chase GA, Petty RG, Tien AY. 1997. Ziskind-Somerfeld Research Award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 41 (1):1-14.
- Pegues MP, Rogers LJ, Amend D, Vinogradov S, Deicken RF. 2003. Anterior hippocampal volume reduction in male patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 60(2-3):105-15.
- Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. 1994. A quantitative MRI-Study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology*, 51:874-887.
- Portas CM, Rees G, Howseman AM, Josephs O, Turner R, Frith CD. 1998. A specific role for the thalamus in mediating the interaction of attention and arousal in humans. *J Neurosci*, 18 (21):8979-8989.
- Pritchard DJ. 1996. Genetic analysis of schizophrenia as an example of a putative multifactorial trait. *Ann Hum Genet*, 60 (Pt 2):105-123.
- Purves D, Lichtman JW. 1980. Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science*, 210 (4466):153-157.
- Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA. 1999. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry*, 156 (10):1590-1595.

- Raine, A und Benishay, D, 1995. SPQ. *Journal of Personality Disorders*, 9(4), 346-355
- Rajarethinam R, DeQuardo JR, Miedler J, Arndt S, Kirbat R, Brunberg JA, Tandon R. 2001. Hippocampus and amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Res*, 108 (2):79-87.
- Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, Nelson J, Hamburger S. 1997. Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, 54 (10):897-903.
- Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A. 1999. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (7):649-654.
- Razi K, Greene KP, Sakuma M, Ge S, Kushner M, DeLisi LE. 1999. Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 174:512-519.
- Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. 1993. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry*, 50 (2):85-94.
- Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. 1994. Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull*, 20 (4):727-745.
- Riecher-Rossler A, Hafner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. 1994. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull*, 20 (1):203-214.
- Roberts GW, Colter N, Lofthouse R, Bogerts B, Zech M, Crow TJ. 1986. Gliosis in schizophrenia: a survey. *Biol Psychiatry*, 21 (11):1043-1050.
- Roberts GW, Done DJ, Bruton C, Crow TJ. 1990. A "mock up" of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. *Biol Psychiatry*, 28 (2):127-143.
- Rossi A, Stratta P, Mancini F, Gallucci M, Mattei P, Core L, Di Michele V, Casacchia M. 1994. Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 52 (1):43-53.
- Rutter M, Silberg J, O'Connor T, Simonoff E. 1999. Genetics and child psychiatry: II Empirical research findings. *J Child Psychol Psychiatry*, 40 (1):19-55.

- Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A. 2000. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (5):471-480.
- Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Rotrosen J, Wolkin A. 2002. Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Res*. 30;116(1-2):1-23.
- Schreiber H, Baur-Seack K, Kornhuber HH, Wallner B, Friedrich JM, De Winter IM, Born J. 1999. Brain morphology in adolescents at genetic risk for schizophrenia assessed by qualitative and quantitative magnetic resonance imaging. *Schizophr Res*, 40 (1):81-84.
- Seeman MV. 1986. Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatr Scand*, 73 (6):609-617.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Matsuda G, Hoge EA, Kennedy D, Makris N, Caviness VS, Tsuang MT. 1997. Reduced subcortical brain volumes in nonpsychotic siblings of schizophrenic patients: a pilot magnetic resonance imaging study. *Am J Med Genet*, 74 (5):507-514.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Toomey R, Tourville J, Kennedy D, Makris N, Caviness VS, Tsuang MT. 1999. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry*, 46 (7):941-954.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, Toomey R, Kennedy D, Caviness VS, Tsuang MT. 2002. Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (9):839-849.
- Shah PJ, Ebmaier KP, Glabus MF, Goodwin Gm. 1998. Cortical gray matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression *Br J Psychiatry*, 172:527-532.
- Sham PC, O'Callaghan E, Takei N, Murray GK, Hare EH, Murray RM. 1992. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br J Psychiatry*, 160:461-466.
- Sharma T, Lancaster E, Lee D, Lewis S, Sigmundsson T, Takei N, Gurling H, Barta P, Pearlson G, Murray R. 1998. Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia--the Maudsley Family Study 5. *Br J Psychiatry*, 173:132-138.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49 (1-2):1-52.

- Sherman SM, Guillery RW. 1996. Functional organization of thalamocortical relays. *J Neurophysiol*, 76 (3):1367-1395.
- Smith GN, Lang DJ, Kopala LC, Lapointe JS, Falkai P, Honer WG. 2003. Developmental abnormalities of the hippocampus in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 53(7):555-61.
- Sponheim SR, Iacono WG, Beiser M. 1991. Stability of ventricular size after the onset of psychosis in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 40 (1):21-29.
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack H, van der Schot AC, Kahn RS. 1998. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155 (12):1784-1786.
- Staal WG, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Hoogendoorn ML, Jellema K, Kahn RS. 2000. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Am J Psychiatry*, 157 (3):416-421.
- Stefanis N, Frangou S, Yakeley J, Sharma T, O'Connell P, Morgan K, Sigmudsson T, Taylor M, Murray R. 1999. Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. *Biol Psychiatry*, 46 (5):697-702.
- Stevens CD, Altshuler LL, Bogerts B, Falkai P. 1988. Quantitative study of gliosis in schizophrenia and Huntington's chorea. *Biol Psychiatry*, 24 (6):697-700.
- Stevens JR. 1973. An anatomy of schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry*, 29 (2):177-189.
- Stonestreet BS, Petersson KH, Sadowska GB. 2004. Regulation of brain water during acute glucose-induced hyperosmolality in ovine fetuses, lambs, and adults. *J Appl Physiol* 96:553-560
- Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Falrowicz A, Marshall N, Matthew VM, Potter M, Sharma T. 2002. Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, 159 (7):1232-1235.
- Swanson LW. 1983. the hippocampus and the concept of limbic system. In: Seifert w, Hrsg. *Neurobiology of the Hippocampus*. Aufl. london, England: Academic Press, pp. 3-19.
- Szeszko PR, Goldberg E, Gunduz-Bruce H, Ashtari M, Robinson D, Malhotra AK, Lencz T, Bates J, Crandall DT, Kane JM, Bilder RM. 2003. Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (12):2190-2197.
- Tittgemeyer M, von Cramon DY. 2004. [Morphometry using magnetic resonance imaging Eine Bestandsaufnahme.]. *Nervenarzt*, 75 (12):1172-1178.
- Torrey EF. 1977. Birth weights, perinatal insults, and HLA types: return to "original din". *Schizophr Bull*, 3 (3):347-351.

- Torrey EF, Peterson MR. 1974. Schizophrenia and the limbic system. *Lancet*, 2 (7886):942-946.
- Van Erp TG, Saleh PA, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, Cannon TD. 2002. Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. *Am J Psychiatry*, 159 (9):1514-1520.
- Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, Desmond P, Bridle N, Tierney P, Murrie V, Singh B, Copolov D. 1999. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (2):133-141.
- Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C. 2000. Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry*, 34 Suppl:S113-126.
- Velakoulis D, Stuart GW, Wood SJ, Smith DJ, Brewer WJ, Desmond P, Singh B, Copolov D, Pantelis C. 2001. Selective bilateral hippocampal volume loss in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50 (7):531-539.
- Vita A, Sacchetti E, Valvassori G, Cazzullo CL. 1988. Brain morphology in schizophrenia: a 2- to 5-year CT scan follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*, 78 (5):618-621.
- Walker EF, Savoie T, Davis D. 1994. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20 (3):441-451.
- Weinberger DR. 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44 (7):660-669.
- Weinberger DR. 1997. On localizing schizophrenic neuropathology. *Schizophr Bull*, 23 (3):537-540.
- Werry JS. 1992. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord*, 22 (4):601-624.
- Werry JS, McClellan JM, Chard L. 1991. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 30 (3):457-465.
- Werry JS, McClellan JM, Andrews LK, Ham M. 1994. Clinical features and outcome of child and adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20 (4):619-630.
- Whitworth AB, Honeder M, Kremser C, Kemmler G, Felber S, Hausmann A, Wanko C, Wechdorn H, Aichner F, Stuppaeck CH, Fleischhacker WW. 1998. Hippocampal volume reduction in male schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 31 (2-3):73-81.

- Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. 1998. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*, 24 (1):75-85.
- Woodruff PW, Wright IC, Shuriquie N, Russouw H, Rushe T, Howard RJ, Graves M, Bullmore ET, Murray RM. 1997. Structural brain abnormalities in male schizophrenics reflect fronto-temporal dissociation. *Psychol Med*, 27 (6):1257-1266.
- Woods BT. 1998. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry*, 155 (12):1661-1670.
- Woolley CS, Wenzel HJ, Schwartzkroin PA. 1996. Estradiol increases the frequency of multiple synapse boutons in the hippocampal CA1 region of the adult female rat. *J Comp Neurol*, 373 (1):108-117.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 (1):16-25.
- Young CE, Arima K, Xie J, Hu L, Beach TG, Falkai P, Honer WG. 1998. SNAP-25 deficit and hippocampal connectivity in schizophrenia. *Cereb Cortex*, 8 (3):261-268.
- Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ. 1997a. The hippocampus in schizophrenia: lateralized increase in neuronal density and altered cytoarchitectural asymmetry. *Psychol Med*, 27 (3):703-713.
- Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ. 1997b. Size, shape, and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154 (6):812-818.
- Zipursky RB, Marsh L, Lim KO, DeMent S, Shear PK, Sullivan EV, Murphy GM, Csernansky JG, Pfefferbaum A. 1994. Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 35 (8):501-516.
- Zubin J. 1972. Scientific models for psychopathology in the 70's. *Seminars in Psychiatry*:283-296.
- Zubin J, Spring B. 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86 (2):103-126.

9. Anhang

9.1. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Blanz für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas bedanken.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Klemm danke ich für die zeitintensive, kompetente Betreuung und dafür das sie uns viel Spielraum und Verständnis bei Planung und Durchführung der Arbeit entgegenbrachte und uns so zu eigenen wissenschaftlichen Überlegungen und Hypothesen ermutigte.

Mein herzlicher Dank geht auch an meine Mitdoktoranden Andreas Gerhardt, Elisabeth Grieß und Mattias Knopf für die freundschaftliche und erfolgreiche Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn Fenk und Frau Dipl.-Inf. Schroer, die uns bei allen Fragen bezüglich Soft-und Hardware im Rahmen der Messungen immer schnell und kompetent zur Seite standen.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Uta Pietsch, die uns die korrekte Verwendung der Curry-Software erklärte.

Mein Dank gilt insbesondere auch allen Probanden, die mit ihrer Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, diese Arbeit natürlich erst ermöglichten.

Schlussendlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mit ihrer Liebe und ihrem Vertrauen in mich immer meinen eigenen Weg haben gehen lassen.

9.2. Lebenslauf

Name: Kariem Dajani

Geburtsdatum: 14.7.1977

Geburtsort : Bonn

Familienstand: ledig

1983-1987	Besuch der Grundschule in Donsbrüggen
1987-1996	Besuch des Freiherr-vom- Stein Gymnasium, Kleve
1996	Abitur
1996-1997	Ableistung des Zivildienstes im Uni-Klinikum Bonn
1998	Aufnahme des Medizinstudiums an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
2001	Physikum
2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2004-2005	Beginn der Tätigkeit als Student im Praktischen Jahr in den Krankenhäusern Altenburg (Chirurgie), Rudolstadt (Innere Medizin) und Erfurt (Urologie)

9.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskript unterstützt haben: Prof.Dr. med. Blanz, Dr. Klemm, Andreas Gerhardt, Elisabeth Grieß und Andreas Knopf,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeit erhalten haben, die im Zusammenhang mit der vorgelegten Dissertation stehen,

das ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 11.3.2005

Kariem Dajani

